

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-085204

(43)Date of publication of application : 07.04.1998

(51)Int.Cl.

A61B 5/14

A61B 10/00

G01N 21/31

(21)Application number : 09-172209

(71)Applicant : HUTCHINSON TECHNOL INC

(22)Date of filing : 27.06.1997

(72)Inventor : ANDERSON DAVID L
HOUK GALEN D
LEWANDOWSKI MARK S
MYERS DEAN E
ORTNER JOSEPH P

(30)Priority

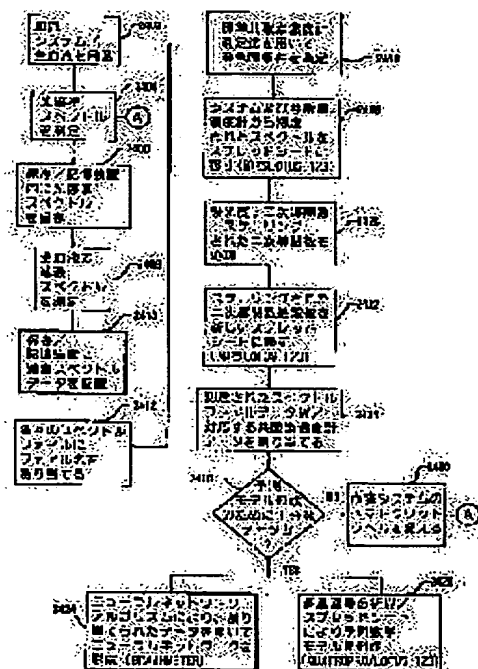
Priority number : 96 672625 Priority date : 28.06.1996 Priority country : US

(54) TISSUE CHROMOPHORE MEASURING SYSTEM

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To perform a measurement without being influenced by optical path length or a change in the whole concentration of a specified chromophore by determining the relative concentration of a chromophore in a texture sample from the information including a correlation providing a scaled secondary derivative spectral value and a relative chromophore concentration as its function.

SOLUTION: A spectral measurement file is transferred to a spread sheet for performing the absorptivity, secondary derivative and scaled secondary derivative processing of a spectral file data followed by processing, and a secondary derivative data scaled in a wavelength preliminarily selected for a specified spectral file is transferred to a new spread sheet and processed (Steps 2418-2422). The former chromophore standard measured value obtained by co-oxygen densitometer measurement is assigned into the new spread sheet (Step 2424), and an inputted tissue spectral value is related to the predicted evaluation of chromophore condition for a specified chromophore (Steps 2426, 2428).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.01.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 08.06.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-85204

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月7日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 B 5/14	3 1 0	A 6 1 B 5/14 3 1 0
10/00		10/00 E
G 0 1 N 21/31		G 0 1 N 21/31 Z

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願平9-172209

(22) 出願日 平成9年(1997) 6月27日

(31) 優先権主張番号 08/672625

(32) 優先日 1996年6月28日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 597091317

ハッチンソン テクノロジー インコーポ
レイティドアメリカ合衆国, ミネソタ 55350-9784,
ハッチンソン, ウェスト ハイランド パ
ーク 40

(72) 発明者 デビッド エル. アンダーソン

アメリカ合衆国, ミネソタ 55438, ブル
ーミントン, ロード アイランド ロード
10172

(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織発色団測定システム

(57) 【要約】

【課題】 光の経路の長さ及び発色団濃度の変化に強く、正確な発色団濃度を測定することができる方法及び装置を提示すること。

【解決手段】 組織サンプル中の発色団の相対濃度を測定する方法であって、複数の波長でスペクトルデータを得るステップと、第1の波長でのスペクトルデータの第1の二次導関数スペクトル値を決定するステップと、第2の波長でのスペクトルデータの第2の二次導関数スペクトル値を決定するステップと、前記第1及び第2の二次導関数スペクトル値を含む情報からスケーリングされた二次導関数スペクトル値を得るステップと、前記スケーリング二次導関数スペクトル値、及び該スケーリング二次導関数スペクトル値の関数として相対的発色団濃度を供する相関関係を含む情報から前記発色団の相対濃度を決定するステップと、を含むことを特徴とする方法を提供する。

(2)

特開平10-85204

【特許請求の範囲】

【請求項1】 組織サンプル中の発色団の相対濃度を測定する方法であって、

(a) 組織サンプルが分光学的放射線での照射に応答するスペクトルを供する範囲の波長範囲内の複数の波長にわたり、前記組織サンプルについてのスペクトルデータを得るステップと、

(b) 前記波長範囲内での第1の波長におけるスペクトルデータの第1の二次導関数スペクトル値を決定するステップと、

(c) 前記波長範囲内での第2の波長におけるスペクトルデータの第2の二次導関数スペクトル値を決定するステップと、

(d) 前記第1及び第2の二次導関数スペクトル値を含む情報からスケーリングされた二次導関数スペクトル値を得るステップと、

(e) 前記スケーリングされた二次導関数スペクトル値、及び該スケーリングされた二次導関数スペクトル値の関数として相対的発色団濃度を供する相関関係を含む情報から組織サンプル中の前記発色団の相対濃度を決定するステップと、を含むことを特徴とする方法。

【請求項2】 前記スペクトルデータが生体内の組織サンプルから得られることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記ステップ(a)が、

(i) 分光学的放射線で前記組織サンプルを照射するため、及び前記照射に応答して組織サンプルから放射される光を受容するための組織サンプルインターフェース表面を有するプローブを供するステップと、

(ii) 分光学的放射線を発生するための光源アセンブリを供するステップであって、該光源アセンブリが、

(1) 光源を含む光源アセンブリと、(2) 前記プローブの組織インターフェース表面に前記光源アセンブリを光学的につなぐ少なくとも1の送出光ファイバーであって、該送出光ファイバーが前記分光学的放射線を受容するための光源の近くに配設された光入口領域と、前記組織サンプル上に前記分光学的放射線を放射するための前記プローブの組織サンプルインターフェース表面につながれた光出口領域と、を有する少なくとも1の送出光ファイバーと、を含むステップと、

(iii) 前記送出光ファイバーを通して前記組織サンプルに輸送された分光学的放射線で前記組織サンプルを照射するステップと、を含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項4】 組織サンプル中の発色団の相対濃度を測定するためのシステムであって、

(a) スケーリングされた二次導関数スペクトル値入力の関数として相対的発色団濃度を供する相関関係を代表するデータを含む記憶装置であって、前記スケーリングされた二次導関数値入力が、600nm〜900nmの波長

範囲内の複数の波長において前記組織サンプルから得られたスペクトルの応答から得られる記憶装置と、

(b) 前記組織サンプルを照射するための分光学的放射線を発生するための光源アセンブリと、

(c) 前記分光学的放射線での照射に応じて前記組織サンプルにより放射されるスペクトル応答を検出するための分光検出器と、

(d) (i) 制御システムが、前記組織サンプルの前記スペクトル応答を含む情報から、前記組織サンプルの前記スケーリングされた二次導関数スペクトル値を発生することができ、(ii) 前記制御システムが、前記記憶装置中に供された前記スケーリングされた二次導関数スペクトル値及び前記相関関係を含む情報から、前記組織サンプル中の前記発色団の相対濃度を代表する情報を発生することができるように、前記記憶装置及び分光検出器とインターフェースで連結された制御システムと、を含むことを特徴とするシステム。

【請求項5】 前記スケーリングされた二次導関数スペクトル値が生体内の前記組織サンプルから得られることを特徴とする請求項4に記載のシステム。

【請求項6】 前記システムが、前記分光学的放射線で前記組織サンプルを照射するため、及び該照射に反応して前記組織サンプルから放射される光を受容するための組織サンプルインターフェースを有するプローブを更に含み；そして前記システムが、

(1) 前記分光学的放射線を放射するための光源と、

(2) 前記プローブの前記組織インターフェース表面に前記光源を光学的につなぐ少なくとも1の送出光ファイバーであって、該送出光ファイバーが、前記分光学的放射線を受容するための前記光源の近くに配設された光入口領域と、前記組織サンプル上に前記分光学的放射線を放射するための前記プローブの組織サンプルインターフェース表面につながれた光出口領域と、を有する少なくとも1の送出光ファイバーと、を含む光源アセンブリを更に含むことを特徴とする請求項4に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、第2の、しかし関連のある組織発色団の全濃度に対する第1の組織発色団の相対濃度を測定するための方法及び装置の両方に広く関する。特に、本発明は、血液含有（血液灌流）組織内のヘモグロビンの全濃度に対するオキシヘモグロビンの濃度を測定するためのシステムである。

【0002】

【従来の技術】一般に、大脳組織又は心臓のような体の器官の機能を診断する場合、測定するのに重要なパラメータは体の器官内の酸素量及び酸素の器官の利用である。十分な量の酸素を体の器官に供給することは乳児の成長のためにも重要である。不十分な酸素は多くの体の器官に影響を与え得る。

【0003】直ちにそして疾患の種々の段階において体の器官内の酸素量を検査するための多数の装置及び方法が当該技術で周知である。例えば、1981年8月4日に発行された米国特許第4,281,645号は、関心の組織のために近赤外光の吸収スペクトルを測定するための生体内装置を用いる体の器官内の酸素量の種々の測定方法を教授する。特に、吸収は、血液中の酸素運搬媒体であるヘモグロビン、及び細胞内で酸化-還元反応を行うシトクロム a , a_3 が原因である。'645号特許は、種々の大脳酸素量を測定するために互いに異なる別個の波長を有する4つの別個の近赤外光線の使用を開示し、教授する。'645号特許により教授される装置及び技術は、関係" $Abs = a * l * c$ "(ここで" Abs "は光吸収値であり、" a "は特定の発色団、即ちヘモグロビンについての経験的に決定された吸収係数であり、" l "は放射光が通過する光学経路距離、そして" c "は測定される関心の発色団の密度又は濃度である)を利用する。'645号特許のシステムは、活性の実質的に連続な測定を供するシグナルに転化され得る、生体内の代謝活性の状態関数として、体の器官又は他の体の部分による測定波長と標準対照波長との吸収の差又は吸収の比を表す出力シグナルを作り出す。

【0004】他の関連技術及び装置も開発され、周知である。例えば、1989年2月21日に発行され、"Spectrophotometric Method For Quantitatively Determining The Concentration Of A Dilute Component In A Light Or Other Radiation-Scattering Environment"のタイトルの米国特許第4,805,623号は、周知の濃度の標準対照構成物も含む澄んだ又は強度に光散乱する環境のいずれかにおいて希釈構成物の濃度を定量的に測定することを教授する。その方法は、一連の同時発生性放射、及び選択された種々の波長の放射の測定ステップを用いる。これによりJobsisにより教授されるその方法は、関心の構成物の未知の濃度を測定するために対照標準構成物の濃度を予め知っていることが必要とされる。

【0005】Lewis et al.による、"Method And Apparatus For In Vivo Optical Spectroscopic Examination"のタイトルの1992年8月18日に発行された米国特許第5,139,025号は、選択的スペクトル光透過度によりその場で又は生体内で検査される生物学的なもの、特にヒトの解剖学的構造の臨床的測定を教授する。Lewisらにより開示されるその方法及び装置は、結果として生ずる光受容データを定量する条件因子、光レーザ及び見掛け光学距離の相対的幾何学的位置及び間隔からなる条件因子、並びに特に近いレーザ又はレーザの位置と遠いレーザ又はレーザの位置との間の光学距離の間の差について知ることが必要とされる。

【0006】当該技術で周知である他の方法及び装置は

一般に、光学経路長について知っていることもしくはその正確な測定、及び/又は測定されるべき構成物についての吸収係数の経験的計算を必要とし、又はさもなければ測定されるべき関心の構成物に関する傾向的データを供することのみ役立つ。1つのこのような例であるLewisらのタイトル"Method And Apparatus For Spectrophotometric Cerebral Oximetry And The Like"の1996年1月9日に発行された米国特許第5,482,034号は、特定の内部領域内の測定された物質の選択された寄与を特にキャラクタライズするデータを得るための第1及び第2のレーザにより検出された放射の代表的なシグナルの処理を教授する。'034特許により教授される方法及び装置は、互いに対する第1及び第2のレーザの正確な配置を必要とする。

【0007】他の技術は"Absolute quantification of deoxyhemoglobin concentration in tissue near infrared spectroscopy", Phys. Med. Biol. 39(1994), 1295~1312においてS. J. Matcher及びC. E. Cooperにより開示される。Matcherらは、生体内第2差スペクトルを得るために適切な多波長NIRスペクトロメータを用いる方法を教授し、ヘモグロビン(Hb)と水(H₂O)との対照標準第2差スペクトルに得られたスペクトルを適合させるための多重線形回帰を適用する。次に(H₂O)に対する(Hb)の比は、組織中の水の仮定される濃度と掛けられ(Hb)を作り出す。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】先の観点において、特定の発色団に関する正確な測定を供するのに適するが、光学経路長の変化及び/又は測定されるべき特定の発色団の全濃度の変化に実質的に強い方法及び装置のための当該技術における必要性がなお存在する。好ましくは、このような方法及び装置は、関連する発色団の全体の濃度に関係なく、プローブの配置により実質的に影響を受けない、異なるが関連のある発色団、即ちヘモグロビンの全濃度に対する第1の発色団の相対濃度を供するだろう。測定装置は散乱する及び妨害するスペクトル寄与物の効果にインセンシティブでもあるべきであり、ビリルビンは測定の正確さに影響を与えないだろう。

【0009】全ヘモグロビンに対するオキシヘモグロビン割合(%) (StO₂)の組織発色団を測定するシステムは、当該技術で周知であり、市販されている。例えば、このタイプのシステムは、Champaign, Illinois and Somanetics of Troy, MichiganのISSから利用できる。特に、ISS装置は多重波長における変調単色光の送出シグナルと受容シグナルとの間の相シフトを相関することにより絶対組織吸収を測定する。この方法は、光学経路長の直接の測定及び吸光度測定を用いる組織発色団の測定を許容する。ISS装置は、純粋なオキシヘモ

グロビン及びデオキシヘモグロビン吸収係数を用いて絶対吸光度を StO_2 に相関もする。これらの2つの発色団の混合物についての吸収係数(0%及び100% StO_2 以外の値)は、測定範囲内で一定であると仮定される。なお必要とされるものは、光学経路長の測定を必要とせず、複雑さを削減し、そして経路センシティビティを排除し、0%~100% StO_2 の間の全てをより正確な測定を供する方法及び装置である。

【0010】Somanetics装置は、2つの異なる深さ(2つの別個の送出/受容間隔)内の2つの波長における組織吸収値を測定する。4つの吸収値測定は、脳組織モデルを用いて StO_2 単位に経験的に較正される。較正スペクトルは、頸静脈の血液飽和も測定される条件におけるヒト前頭測定から得られる。較正スペクトルは、動脈及び頸静脈測定の重みをつけた平均値から較正された StO_2 値に割り当てられる(フィールド飽和)。しかしながら、組織 StO_2 の適切な評価であるフィールド飽和測定は、常に真の組織示数で相関するわけではない。なお必要とされるものは、スペクトル測定が正確に知られた値で得られる較正セットである。Somanetics装置は各々の測定内で大きな誤差を導き得る散乱変動にかけられる。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明は、血液含有組織中で観察される生理的特徴を有し得る組織を含む組織内の第2の、しかし関連する組織発色団の全濃度に対する第1の組織発色団の相対濃度を測定することができ、光学経路長の変化及び/又は関連する組織発色団の全濃度レベルを相対的に免れ、及びそれにより影響を受けないスペクトル測定を供することができる非侵襲的に生体内で、又はこれらに限定されないがカテーテル法を含む侵襲的に行うことができる方法及び装置に対する必要性に取り組む。更に、本発明は、その測定が組織散乱減損により、又はメラニン及びビリルビンを含むスペクトル寄与物を妨害することにより、相対的に影響を受けない発色団濃度レベルを正確に測定する方法及び装置を提供する長期に感じられる必要性に取り組む。

【0012】一つの実施形態において、先に言及される特徴は、新しい結果を生み出すために改良された運転方法と協同した測定構成物の新しいシステムを提供することにより達成される。従って、その新しい方法及び装置の1つの特徴は、例えばオキシヘモグロビン及びヘモグロビンのための関心のスペクトル領域、最も好ましくは600nm~900nmの範囲内にわたって、スペクトルデータを測定するために広いバンド幅の光源から伝達された光を要求される組織を照射する測定プローブを含む。そのプローブは、非蛍光に及び最小限に反射するよう設計され、それにより検査される関心の組織から発する透過した光についての測定の正確性を増加させる。本発明の測定プローブの他の態様は、特定の及び狭く規定され

たスペクトル領域にわたってのみ役立つ一般に当該技術に用いられるプローブと対照的に、プローブが正確性又はセンシティビティの損失なしに関心の特に広範囲のスペクトル領域にわたって動作するのを許容する。

【0013】本測定システムの他の態様は、例えばヘモグロビンの全濃度に対するオキシヘモグロビンの濃度の代表的な定量化されたシグナルに、関心の組織から発する測定されたスペクトルデータを変換するための較正特徴を有するニューラルネットワークの使用を含む。ニューラルネットワークは、例えばヘモグロビンの全濃度及び/又は光学経路長の変化が明らかであり続け、ニューラルネットワークにより形成される出力データの正確さに影響を与えない測定されたスペクトルデータに基づいて比較及び変換動作を行う。

【0014】本発明の更なる態様において、スペクトルデータを測定するのに用いられる方法に、組織散乱効果及び/又はメラニン及びビリルビンを含む妨害性スペクトル寄与物にインセンシティブである。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明は、種々の図面を引用して記載され得る。図1は、関心の発色団についてのスペクトルデータへの相対濃度を変えることの一般的効果を示す。この場合において、好ましい実施形態は、関心の血液含有組織内のヘモグロビンの全濃度の百分率としてオキシヘモグロビンの濃度を測定することに関して記載されよう。以後引用される血液含有組織は、血液が灌流するいずれかの組織、又は一つの組織でもある血液自体でさえ含むだろう。しかしながら、本発明はこれらに限定されず、本発明の装置及び方法が非血液灌流組織にある又はそこに存在し得る発色団を検査するのに要求される場合にこのような非灌流組織について発色団測定データを得るためにも役立つことは発色団測定の当業者に直ちに明らかになる。

【0016】図1によれば、一群のスペクトルデータ10は、この場合650nm~850nmである関心のスペクトル領域にわたって測定されたオキシヘモグロビンの異なる相対濃度についてのスペクトルの特徴を示す。例えば、オキシヘモグロビンの0%濃度について測定されたスペクトルデータ12により示されるスペクトルの特徴は、オキシヘモグロビンの100%相対濃度について測定されたスペクトルデータ14により示されるスペクトルの特徴から実質的かつ視覚的に異なることが見られ得る。このような特徴は発色団測定の当業者に公知である。当該技術で周知である多くの方法及び装置は、0%及び100%相対濃度における特定の発色団、即ちオキシヘモグロビンの濃度のみ測定する範囲に限定される。本発明は、関心のスペクトル領域にわたって測定された特定の発色団について、及び0%及び100%濃度レベルの外的制限の間にある一群の異なる濃度についてのスペクトルの特徴から得られるデータを利用することによ

(5)

特開平10-85204

り、先の周知の方法及び装置から異なる。このような一群のデータ10は図1に示され、オキシヘモグロビンの相対濃度レベルにかかわらず、オキシヘモグロビンについて実質的に一貫したタイプのパターンを保持することが見られ得る。図1に示すように、一群のスペクトルデータ10はオキシヘモグロビンの相対濃度の変化にセンシティブである。このような一群のデータ10は、種々の光学経路長及び／又は全発色団濃度の条件で形成され得る。光学経路長を増加又は減少させるための技術は、組織を照射するのに用いられる（照射される組織に最も近い放射線伝達の点における）光源と、組織から放射される光を測定するのに用いられる（照射される組織に最も近い放射線検出の点における）光検出器との間の距離を変えることである。

【0017】図2によれば、ヘモグロビンの全濃度レベルの変化による図1に示される一群のスペクトルデータ10への効果を示す更に他の一群のスペクトルデータ100が示される。同様の群のスペクトルデータ100は、ヘモグロビンの全濃度レベルよりむしろ光学経路長を変えることにより得られうる。例えば、この場合においてヘモグロビンの全濃度を変えることは、オキシヘモグロビンのスペクトルの特徴がより広範囲の振幅値にわたって効果的に分散されている一群のスペクトルデータ100を生ずる。この場合、オキシヘモグロビンの0%相対濃度についてのスペクトル値は図1の約0.35の見掛け振幅から図2の約0.64の見掛け振幅に移る。オキシヘモグロビンの100%相対濃度についてのスペクトルの特徴は実質的に変わるが、740nmの波長におけるスペクトル値は図1の約0.01の見掛け振幅から図2の約0.015の見掛け振幅に少しだけ変化するだけである。これにより、オキシヘモグロビンの相対濃度が減少するにつれ、全ヘモグロビン濃度の変化と共に、オキシヘモグロビンのスペクトルの特徴がより大きく変化することが見られ得る。

【0018】図3によれば、ヘモグロビンの全濃度の変化及び／又は光学経路長の変化に強い一群のスペクトルデータ200が示される。一群のスペクトルデータ200が先に記載される図1及び図2に示される測定された発色団についてのスペクトルの特徴を保持することが見られ得る。本発明の方法についての1つの好ましい実施形態において、一群のスペクトルデータ200内の各々の特徴的データ値について一群のスペクトルデータ200は、全ての二次導関数吸光度スペクトル値を、740nmの波長で測定された二次導関数吸光度値で割ることにより形成される。この方式において、一群のスペクトルデータ200は740nmの波長における（引用番号202で示される）1つの値に標準化（スケール）される。このスケールは、本明細書で先に議論される光学経路長及び／又は全ヘモグロビン濃度により実質的に影響を受けない一貫したパターンのデータを生ずる。再

び図3を見ると、740nm波長のいずれの側から更に除かれたスペクトルの特徴もスペクトルデータ値における著しく明確な変化を示す。680nmの波長あたりのデータ値は、関心の血液含有組織内のヘモグロビンの全濃度に対するオキシヘモグロビンの相対濃度を決定するのに特に役立つ特徴を示す。特に、一群のスペクトルデータ200内のいずれの単一の特徴的スペクトルについての実際のデータもヘモグロビンの全体の濃度に対するオキシヘモグロビンの実際の相対濃度に依存するが、一群のスペクトルデータ200内のいずれの単一の特徴的スペクトルに関連する傾斜も、680nmの波長に近い場合に一群のスペクトルデータ200内のいずれの他の単一の特徴的スペクトルに関連する傾斜とも実質的に同一である。図1～3に示されるこれら一群の特徴的曲線10、100、200内に示される単一スペクトルのいずれかのような関心のスペクトル領域内で完全なスペクトルを決定するために、組織には広いバンド幅の連続波スペクトルが照射される。あるいは、本発明は、図1～3に示されるような一群の特徴的スペクトルデータを生成するために関心のスペクトル領域内の十分なスペクトルを決定するために、予め決められるが異なった波長における複数のシグナルを組織に同時に照射することができる。好ましくは、単一波長から、又は680nmの波長あたりで決定された吸光度値は次に、組織内のヘモグロビンの全濃度に対するオキシヘモグロビン割合(%)に相関され得る。しかしながら本発明はこれらに限定されず、本発明は、第2の組織発色団に対する第1の組織発色団の相対濃度を実際に決定するためにスペクトルデータを生成するよう選択された最小で4つの明確かつ予め決定された波長において組織を照射することにより、実施され得ることが理解されよう。

【0019】図4によれば、 HbO_2 発色団のいくつかの相対濃度、ヘモグロビン(Hbt)のいくつかの全濃度、及びいくつかのプロープデザイン（光学経路長バリエーション）が示される。検量線300は、（図22の1900に示すような）血液回路測定で試験管内で決定され、次に酸素濃度計及び実際の血液組織を用いて生体内で測定されたデータで試験管内データを相関することにより確認される。明快にするために、検量線300を決定するのに利用される方法及び装置は後に詳細に議論されよう。

【0020】更に好ましくは、検量線データ300は、図4に示される要求される検量線から（図25の2210で示される）ニューラルネットワークに移される。ここでは、ヘモグロビンの全濃度に対するオキシヘモグロビンの相対濃度を表す定量化された出力シグナルを発生する前に、特定のデータの更なるデータ相関、スムージング、フィルターがけ及び重みづけが行われる。図1～4を再び見ると、血液含有組織中のオキシヘモグロビンの相対濃度を定量するための1つの本発明の方法は、以

下に要約される；(1) 広いバンド幅を有する連続波光源で、予め決められた血液含有組織を照射し、あるいはまた、最小で4つの別個かつ予め決められた波長で組織を照射し；(2) 先のバンド幅により、又は前記4つの別個かつ予め決定された波長により規定される境界を有する関心のスペクトル領域内の要求される吸光度スペクトルを決定し、正確にキャラクタライズするのに十分な数の複数の選択された別個の波長において前記血液含有組織から放射された光を測定し；(3) 吸光度スペクトルを二次導関数スペクトルに変換し；(4) 第1の予め決められた波長、即ち740nmにおけるスペクトル値が1つの値に標準化されるように二次導関数スペクトルをスケールリングし；(5) スケールリングされた二次導関数吸光度スペクトルを用いて、要求される第2の予め決められた波長、即ち680nmにおけるスペクトル見掛け振幅を決定し；そして(6) ニューラルネットワークを通して、又は多重回帰分析を用いて要求される波長、即ち680nmにおけるスペクトルの見掛け振幅値を処理して、血液含有組織内の全ヘモグロビンに対するオキシヘモグロビンの実際の濃度を発生する。

【0021】図5によれば、メラニンについての連続的広スペクトル領域(650nm～850nm)にわたる吸光度スペクトルデータ400が示される。吸光度スペクトル400は、本発明の1つの好ましい実施形態が図3に示されるような測定された発色団のために二次導関数吸光度スペクトルを標準化する波長である740nmの波長の又はそのあたりの非線形的特徴を示すことが見られ得る。この場合、メラニンが組織サンプル中に存在するならば、測定される発色団についての二次導関数吸光度スペクトルへメラニンが寄与する非線形的効果を除去することが要求される。メラニン又はビリルビンを含む他の妨害性スペクトルと寄与物の存在のための先に言及される非線形効果は、例えば図6に示されるような非線形的変換を用いて排除され得る。図6は、関心のスペクトル領域内の各々の波長において適切な非線形変換(即ち1/波長³)を適用した結果を示す。結果の吸光度スペクトル500は、要求されるスペクトル領域にわたって直線状にされた形状を示し、それによりもはや測定された発色団についての二次導関数吸光度スペクトルに寄与しない。この様式において、測定の正確さが本発明のシステムにより供され、方法は更に最適化される。

【0022】オキシヘモグロビンのような発色団の相対濃度を測定する先の本発明の方法は、図7～27を引用して以後詳細に記載される。図7によれば、本発明のシステムと共に用いるための光検出器プローブ602を較正するのに適した基準のキャニスター600の簡略化した図が示される。ファイバー光プローブ602を出る光源(標準スペクトル)の測定は、組織減衰スペクトルを吸光度スペクトルに変換する経路に用いられる。組織から戻って受容される光のスペクトルに対する光源標準ス

ペクトルの比較は、組織スペクトルの特徴の絶対的決定を許容する。正確な標準の測定なしに、関心の組織発色団の有意義な定量が可能でないだろうと確信される。標準スペクトルを測定するために、ファイバー光プローブ602は、光ファイバー604から受容ファイバー光学構成物605を通して検出器に戻る送出光を反射する標準キャニスター上に置かれる。標準キャニスター600は、最小のひずみでの光源システムの測定及び/又はそのスペクトル形状にバイアスを加えることを許容する様式でデザインされる。最も好ましくは、標準キャニスター600は、North Sutton, New HampshireのLabsphere, Incから市販されるSpectralon登録商標のような分光的に平らな材料606でその内部表面が被覆され、又は内側に覆われ、それによりキャニスター600内へのプローブ602から放射された光の全ての波長が等しく検出器プローブ600に戻る。Spectralon登録商標は、広いバンドの波長の比較的均一な反射体であり得るが、完全なランベルト散乱ではない。これは、入射波長が少し異なる方向に散乱されるだろう。光ファイバー604、605の多数の孔及びより近接したプローブ/Spectralon登録商標距離を組み合わせるこの効果は全ての波長が受容プローブ602ファイバー605に等しく入ることを許容し得ず、より離れた位置もそうである。後に標準スペクトルを捕獲するように行われる変化は、Spectralon登録商標表面上、好ましくは最小で25mmで実質的に一定にその距離を保持することである。好ましくは、検出器プローブ602は、図14の1402として示されるタングステン-ハロゲンランのような広バンド幅の光源から広バンド幅の光を伝達するのに適した光ファイバー604、及び血液含有組織又は検査されるべき発色団を含む血液で灌流されない組織であり得る組織から発せられた広バンド幅の光を検出するのに適した光ファイバー605を含む。キャニスター600自体は、例えばキャニスター600の機能が検出器プローブ602に対して維持される限り、プラスチック又は金属のようないずれかの適切な材料から作製され得る。

【0023】高域通過フィルター1406、即ち500nmは、500nm未満の波長における二次的散乱回を除去するために光経路長内、好ましくは(図14の1406として示される)光源アセンブリー内に含まれる。500nm未満において、入力光の2倍の波長においてスペクトロメーター内に少量のものと入力光が発生するだろう。即ち800nmの光として現れる400nm光のフラクションである。高通過フィルター1406はより低い波長をブロックするので、これが発生することは比較的少しかけ考慮すればよい。

【0024】図8は、標準キャニスター600の1つの好ましい実施形態をより詳細に示す。好ましくは、キャ

ニスター600は、光ファイバー604、605から放射され、及び／又はそれにより検出される広バンド幅の光が周囲の光を排除し、先に言及されるようにキャニスターの内部表面領域を等しく反射するように、検出器プロープ602と密接にかみあうのに適合された孔700を有するよう設計される。キャニスター600についての特定の実施形態が図8に記載されるが、反射率特性が他の実施形態において維持される限り、キャニスター600についての多くの他の実施形態も本発明のシステムと共に機能するであろうことは直ちに認められよう。

【0025】図9は、図8に示される較正キャニスター600についての好ましい実施形態のより詳細な図を示す。その好ましい実施形態は、一連の透過ピークを作り出す内部マルチバンド通過性ガラスフィルター800を含む。1つの好ましい実施形態に用いられるフィルター800はジジウムで作られ、Duryea, PennsylvaniaのSchott Glass Technologies, Incにより製造されたモデルBG-36である。フィルター800を通して伝達され、検出器プロープ602を通して戻った光は、検出器プロープ602を較正するのに用いられ得る周知の波長におけるスペクトルピークを誘導するだろう。フィルター800のテストは、温度が21℃から変動する場合(+/-5.6℃)に波長ピークがシフトしないことを示す。プロープ602較正法は、標準スペクトルピーク、即ち551nm, 708nm, 774nm及び843nmの検査を含み、プロープ602と検出器との間の方位の誤りのためその本当の値からシフトしていることが発見されたなら、検出器較正係数はソフトウェアのピーク発見ルーチンで自動的に調節される。このようなピーク発見ルーチンに、シグナルフィルター及びデジタルシグナル処理の当業者に公知であり、明快さ及び簡潔さのために本明細書で議論されないだろう。関心の波長又はその近くに属するいずれの標準スペクトルピークも本明細書に記載されるような類似したデザイン及び機能の検出器プロープを較正するのに役立つだろうことは当業者に直ちに明らかになろう。更に、ジジウムと同じ反射特性を実質的に示すいずれの他の非蛍光材料も、本発明のシステムのためにベースラインのスペクトル反射率を確立するために本発明の較正装置において働くだろう。

【0026】図10(a)～10(d)及び特に図10(a)及び(b)によれば、一つの好ましい実施形態900は、本発明と共に用いるのに適した図1～3に示されるもののような吸光度スペクトルを確立するためにプロープ602に結合した光ファイバー604、605のパターンを示す図10bに示される。特定の組織内のより大きな光透過は、送出光ファイバー604と受容光ファイバー605との間の間隔を増加させることを組み合わせて、光源により放射される光902を伝達するのに利用される光ファイバー604から放射される光の強度

を増加するために、より多くの光ファイバー604を光プロープ900に加え、それにより組織から発せられる光の検出の前の放射線透過をより深くすることにより達成され得る。図10dは、図1～3に示されるもののような、吸光度スペクトルを確立するためにプロープ602に組み合わせられ、本発明と共に用いるのに適した光ファイバー604、605のパターンについての他の好ましい実施形態1000を示す。

【0027】図11によれば、本発明のシステムと共に用いるのに適したファイバー光プロープ1100についての1つの好ましい実施形態が示される。1102として示される点においてプロープ1100に取付けられた伝達光ファイバー604は、光源から関心の予め決められた組織の表面に光を伝達するのに用いられ；そして1104で示された点においてプロープ1100に取付けられた受容光ファイバー605は組織から発せられた光を受容するのに用いられる。伝達光ファイバー604は、図10(b)に示される円形パターン及び図10(d)に示される単一の点のパターンと対照的に、取付け点1102において直線パターンでプロープ1100の胴体602に結合されることが見られ得る。用いるために選択された光ファイバー604、605の特定のパターンは、関心の組織を照射するのに用いられる特定のプロープが本明細書に詳細に記載される較正法を用いて正確に較正される限り、本発明を実施するのに重大でないと確信される。

【0028】図12は、本発明の方法を実施するのに適したファイバー光プロープ1200についての更に他の実施形態を示す。プロープフェース1206は、組織の表面に伝達された光の強度を増加するために多数の光ファイバー604、605を受容するのに適合されている。伝達光ファイバー604は図12の1208として示される取付け点において円形のパターンでプロープフェース1206に取付けられる。受容ファイバー605は、点1207においてプロープフェース1206の中心に取付けられる。プロープ1200は単一物品として成形される必要はなく、図12に示されるように部品1202, 1204, 1206, 1210, 1212の組み合わせであり得ることが直ちに認められよう。更に、本発明の方法及びシステムは、プロープ602, 1100, 1200の使用に限定されない。いくつかのプロープ602, 1000, 1200は、要求される結果を達成するために同時に用いられ得る。例えば、照射される組織のための浅い及び／又は深いシグナル測定を個々に又は同時に得ることができ図13の1300に示される少くとも1のマルチプロープの実施形態を有することが本発明に好ましいことが見出された。あるいは、図13に示されるマルチプロープの実施形態1300は、個々のプロープ602, 1100, 1200が必要に応じて除去され、又はマルチプロープ形状1300

に加えられる点で更なるフレキシビリティを供する。

【0029】一般に、プローブ602, 1100, 1200の目的は、送出／受容ファイバー604, 605と測定媒体、即ち組織との間のインターフェースとして機能することである。プローブ602, 1100, 1200は本明細書に先に詳細に記載されるように、互いに対して直線的から円形までの異なる形状範囲で、送出／受容ファイバー604, 605を収容し得る。更に、(図15の1504に示される)配列の入力口に光を伝達するための多重受容光ファイバー605の使用は、受容スペクトルにおける時間変化干渉ノイズを実質的に削減する。クロストークを考慮することにより、不透明な非蛍光性材料のプローブ602, 1100, 1200を作製することは、光が送出ファイバー604から受容ファイバー605に漏れることを防ぐだろうことが確信される。プローブ602, 1100, 1200は、関心の波長領域において分光的に平らであるMarietta, OhioのAmoco Performance Products, Inc (“APP”)から市販されるRadel登録商標R5500ポリフェニルスルホンのような材料から作られることも重要である。これは、組織(即ち皮膚)を去ろうとする時にプローブ602, 1100, 1200の下側にぶつかる光の部分が組織に反射して戻り、そのいくつかが受容ファイバー605に戻る道を作り得るためである。同じ理論的解釈が標準キャニスター600についても本当である。この反射した光のスペクトルは、そのプローブ材料との相互作用のため大きく変化しない。プローブ602, 1100, 1200内に収容される送出／受容ファイバー604, 605は、互いに対して角度をつけられ得る。ファイバー604, 605自体は、図20(a), 20(b), 20(c)及び20(d)に示されるようになお種々の角度、例えば90°をつけて、又は直線的に、もしくは間にかをはさんでプローブ602, 1100, 1200に到達し得る。

【0030】サンプルにするのに要求される組織の量により、プローブ602, 1100, 1200は送出ファイバー604と受容ファイバー605との間の適切な距離で設計され、製造されなければならない。サンプルにされる組織の深さは、送出ファイバー604と受容ファイバー605との間の領域においてプローブ602, 1100, 1200の下側の反射特性を変化させることによっても、ある程度まで制御され得る。光を反射する材料(即ちWilmington, DelawareのE. I. DuPont De Nemours & Co.から市販される白色Delrin登録商標又はE. I. DuPontからも市販されるTeflon登録商標)は、プローブ602, 1100, 1200の下に組織に存在する光がその組織に連続的に反射されて戻るので、浅く深い測定を増幅する。この再反射した光は、最初の

送出／受容距離より小さな送出／受容距離を有し、それゆえ組織内でより短い光経路をとる。光を吸収する材料、例えばAPPからの黒色Radel登録商標又はBedford, VirginiaのRubatex Corporationから市販される(抗菌性黒色ナイロン布帛が覆われた)Neoprene登録商標は浅く深い増幅は示さない。

【0031】再び図12を見ると、プローブ1200は、組織に接触するに致るプローブ1200の表面に取付けられたIRカットオフフィルター1210を任意に有し得る。IRカットオフフィルター1210は、IR放射線を(図14に1400で示される)光源に反射して戻す。これは、組織の加熱を減少させ、IRフィルター1210中に生ずる温度を削減し、ファイバー604, 605端と組織との間の距離の増加のため組織における強度を低くし、そしてフィルター1210の熱拡散効果のための局在化した組織の加熱を最小にする。一般に、組織プローブ1200の表面にわたるいずれかの透明なガラスフィルターの使用は、組織間隔及び熱拡散効果のため、増加されたファイバー604, 605を通しての組織加熱を最小化する。

【0032】プローブ1200は、最小のスペクトルの影響でプローブ1200コンタミネーションを最小化するためのプローブ1200上の実質的に透明な使い捨ての組織ドレッシング1212の適用により組織とインターフェースを形成するのにも適合され得る。図14によれば、本発明のシステムと共に用いるのに適した光源アセンブリーのための1つの好ましい実施形態を示す。広バンド幅ランプ1402は、(図14に示されない)伝達光ファイバー604を通して伝達される光のための照射の源を供する。Skaneateles Falls, New YorkのWelch Allynから市販され、NIRスペクトロメトリーに一般に用いられるタングステンハロゲン球がランプ1402として用いるのに適している。暖める時間の制限振幅安定性、色温度変化、及びフィラメント像の時間依存的変化は全て測定誤差に寄与する。それを埋め合わせるために、多くのシステムは、各々のサンプル測定の前に標準スペクトル測定を行う。

【0033】光源アセンブリー1400は、ランプ1402において目標とされる光ファイバー1404を利用し、(図15に1512として示される)光パワーセンサーにランプ1402により放射される光を伝達する。このようなパワーセンサーは、当該技術で公知であり、明快さ及び簡潔さを守るために本明細書で議論する必要はないであろう。パワーセンサー1512の出力は、ランプ1402のボルト数及び電流のフィードバック調整を通して一定を維持される。この様式における光源アセンブリー1400の安定化は、ランプ1402のエージングのためのシグナル移動を最小化し、必要とされる標

準測定を減少させる。その使用が公知である図15に示されるパルス幅調節コントローラ1508は、フィードバック光ファイバー1404から受容された光強度に基づいてランプ1402のボルト数及び/又は電流を調節するのに用いられる。ランプ1402のフィードバックファイバー1404は、全ランプ1402の出力に密接に比例するシグナルを供するためにランプ1402のフィラメント像の大部分を捕獲するように配され、これによりフィラメント像における時間依存性強度プロファイルのための振幅移動を避ける。フィードバックファイバー1404は、取付け後に送出（伝達）光ファイバー604の焦点に似た焦点においてサンプル光に対して横からねらう様式で任意に配置され、それによりフィルター1406及び焦点への熱の効果による誤差及びフィードバックシグナルを最小化する。任意に、フィードバックファイバー1404は、プローブ602、1100、1200に伝達されたものの最も代表的なシグナルを供するために伝達光ファイバー604の束内に配設され、フィルター熱の効果又はコネクタの移動のようなフィラメントとコネクタとの間の光経路のいずれの変化にも強い。フィードバックシグナルファイバー1404は、次に、ファイバー光コネクタを通してパワーセンサー1512に“ピグテール様（pigtailed）”に戻る。

【0034】コントローラ1508は、強度の小波を最小にし、じゃままで高価なLC出力フィルターを用いることなく球の寿命を最大にするようにランプ1402の熱時間定数より極めて短い期間を有する選択された基本スイッチング周波数で作動するように設計される。パルス幅調節制御は、ランプ1402及びコントローラ1508のパワー効率を増強し、結果として図15に示されるランプアセンブリ1400を組み込む（図15に1502として示される）埋め込まれたシグナル検出器モニターコンソール内の熱の発生を削減する。

【0035】本発明は図15に示される実施形態に限定されず、光源及びモニターコンソールの多くの他の形状及び組み合わせが本発明の方法を実施するのに十分に同様に機能し得ることが理解されよう。例えば、光の先に言及される狭いバンド幅の光のスペクトルを組み合わせる時に結果として生ずる発生した光におけるいずれのギャップ又は不連続性を効果的に除去するためにオーバーラップする光のスペクトルを有する複数の狭いバンド幅の光源により形成される光スペクトルを組み合わせることにより、広いバンド幅を有する光スペクトルを作り出すことが可能である。図23は、一群の狭いバンド幅の光放射性ダイオード（LEDs）2406が組み合わせられて400nmと約900nmの間のスペクトル領域をカバーする光のスペクトルを形成する光源2400の1つの組み合わせを示す。LEDにより発生する光の広バンド幅のスペクトルは、例えばいずれのスペクトルのギャッ

プも残さずに特定のスペクトルデータ2402及び2404により示される特徴を示す発色団を測定するのに十分である。

【0036】先に言及されるように、本発明は、連続波の広バンド幅の光源の助けなしにも行われ得る。その方法は、特定の発色団の相対濃度を定量するのに必要な予測的数学的モデルの構築を可能にするのに十分な放射線波長を有するように選択されるLED2406のような4つ以上の狭いバンド幅の光源の使用を組み入れることができる。これにより、適切なデータが先に言及される4以上の放射線波長において予測的数学的モデルを決定するように抽出され得る限り、光発光ダイオード2406の組み合わせが、本発明を行うための光の広バンド幅のスペクトルを発生することが必要でない。

【0037】再び図15を見ると、モニターコンソール1502は、スペクトロメーター配置1504を含むことが見られ得る。固定された低温、即ち25℃にスペクトロメーター1504を維持するためにモニターコンソール1502内に最小限の加熱が要求される。関心の特定の波長域内でランプ1402のフィードバック制御を更に最適にするために、関心の波長域から光シグナルを切り捨てる少くとも1つの帯域フィルター（即ち、高域通過フィルターと組み合わせられたIRフィルター）がフィードバック光経路1506内に組み込まれ得る。帯域フィルター1406は、バンド波長外の応答を最小にし、これにより関心の波長におけるシグナルの制御安定性を増加させる。

【0038】スペクトロメーターアレイ1504（検出器）は、組織内で減衰し、受容光ファイバー605を通して伝達された光シグナルを受容する。減衰した組織波長スペクトルは、特定の波長域における組織吸収測定を容易にするために、標準スペクトル（先に言及される組織により減衰されていない光）と比較される。多重波長のシグナルの検出は、アレイスペクトロメーター1504の使用で単純化される。検出は同時におこり、広バンドの光源1400が用いられ得る。光源1400及びアレイ1504のスペクトル域内で検出され得る別個の波長におけるシグナルの数の実際の制限はない。アレイスペクトロメーター1400は、光ファイバー604、1404カップリングの周りにデザインされる。

【0039】線形アレイスペクトロメーターが用いられるなら、2つのタイプのアレイ：荷電結合素子（CCD）結合シリコン（Si）ホトダイオードアレイ（ダイオードアレイ）、及びCCD酸化金属シリコンコンデンサアレイが組み込まれ得る。ダイオードアレイよりもコンデンサアレイを用いることから得られる主な利点は、それらの極めて低いノイズレベルによる小さなシグナルに注出である。コンデンサアレイを用いることの主な見返りは、ダイオードアレイと比較してそれらの限定されたスペクトルである。例えば、OCEAN OPTIC

(10)

特開平10-85204

Sスペクトロメーターに現在用いられるNECコンデンサアレイのセンシティビティーピークは、900nmにおける10%へのロールオフを伴って、550nmと測定される。コンデンサアレイは、より長い波長においてピークがあるスペクトル応答に利用できる。良い例は、825nmにピークを有し、550nm及び900nmにおいて50%にロールオフするSalem, MassachusettsのEG&Gから市販されるEG&G RETICON RL1024Jである。比較により、スペクトロメーターのために設計されたRETICON SCシリーズダイオードアレイは750nmにピークを有し、600nm及び900nmにおいて75%にロールオフする。本システムの1つの好ましい実施形態は、コンデンサアレイ技術を用いて行われる。

【0040】多波長シグナル測定コンソール1502は、図15に1520として示される機械的/光学的インターフェースを達成するために図18に1690として示されるようなファイバー光カップラー及びアテニュエーターの使用を組み込むのにも適合され得る。図18は、分光的にフラットな材料、即ちRadel登録商標により相対的なスペクトルのフラットさを維持しながら小さな間隔のプロープからのシグナルをより大きな間隔のプロープからのシグナルレベルに適合させるためのインライン光アテニュエーター1690の使用を示す。インライン光アテニュエーター1690は、例えば異なる大きさ及び数のファイバー束に結合するために、モニターコンソール1502と共に用いられ得る。図16bに1650として示されるコネクタ又はいずれかの市販のファイバー光コネクタは、カップラー/アテニュエーターアセンブリー1690を形成するのに用いられ得る。アテニュエーターの胴体1692の長さは、多重ファイバーと結合した時の像のオーバーラップを確実にするのに十分な全長で選択されるべきであることが重要である。アセンブリー1690の固有の減衰特性は、光の通過のための光経路1694の長さ及び径に比例して増加するだろう。減衰特性は、アテニュエーター1690の胴体材料の反射率の操作により、又は適切な材料で光経路1694を被覆することによっても変えられ得る。より大きな減衰の値は、例えば光通路1694にその中心に90°の曲がり目をつける改良をすることによっても確立され得る。ファイバー光カップラー及びアテニュエーターアセンブリー1690は、かわりに、より大きな融通性を供し、よりコンパクトである積分球の使用に変えられ得る。

【0041】再び図14を見ると、ランプ1402は好ましくは、例えば図15に示される組織1510に光を伝達する光ファイバー604の表面端に光の焦点を合わせる楕円形の反射体1408内に取付けられる。ランプ1402により放射された光の焦点を合わせることは、組織1510の十分な照射を行うためのより低いワット

数のランプ1402の使用を許容する。ランプ1402のパワー要求の削減は、モニターコンソール1502内の加熱効果を最小にし、ランプ1402の寿命を増加させる。好ましくは、プロープ602、1100、1200はモニターコンソール1502から分離される場合にそれた光への露出から作業者を保護するために手動シャッター1410が利用される。ランプ1402により放射された光が暗電流の測定期間（光シグナルなしでのスペクトロメーター1504応答）及び本明細書に記載される較正目的のための周囲の光の相関の間に入れられ、及び止められ得るように、ランプ1402が制御されることも好ましい。

【0042】ランプアセンブリー1400は、好ましくは、帯域通過フィルター1406が組織1510への透過IR光エネルギーを最小にし、関心の波長内での二次測定誤差に寄与するだろうより低い波長の光をカットオフするように伝達光ファイバー604に対して固定された位置にランプ1402を固定する様式に設計される。最も好ましいカットオフ波長はIR光エネルギー及びより低い波長の各々について900nm及び500nmである。

【0043】図16(a)によれば、受容光ファイバー605の選択された端の間の空間的關係を安定にし、図15に1504として示されるスペクトロメーターアレイと共に用いるのに適した受容コネクタプラグ1600のための1つの好ましい実施形態が示される。組織/検出器シグナルを最大にするために、コネクタプラグ1600のバレル端は、バレル径の範囲内に許容され得る最大数の受容ファイバー605を受け入れるよう設計される。バレルは、モニターコンソール1502内に含まれる検出器光学構成物マウンティングベンチ（不図示）に垂直である図16に1602として示されるスリットパターンにおいて光ファイバー605を組み込む。光バレル幅は、光ファイバー605の多数の孔及び径により最初に決定されるので、スリットパターン1602内の多重ファイバー605をパターン化することは、スリット配列が用いられないなら唯一のファイバー605でのに得られ得る光バンド幅を維持する。先に言及されるように、コネクタプラグ1600は、モニターコンソール1502に取付けられたディテクター光学構成物マウンティングベンチに対して光ファイバースリット1602の繰返し可能な配列を供するように設計される。バレル端径/位置及びプラグ1600の特徴は、スリット1602の誤った配列及び位置づけのための測定誤差を最小にししながら、モニターコンソール1502間の交換可能なプロープ602、1100、1200を許容する（光バンド幅及びディテクター1504波長較正は維持される）。正確に製造された光学構成物マウンティングベンチにて合ったコネクタプラグ1600内部デザインが組み合わせられて個々の光ファイバー605の正確な

平行かつ平らな配置を供する。これは、交換可能プローブ602、1100、1200アセンブリの間のシグナル振幅及び光バンド幅反復性を導く。光学構成物マウンティングベンチ内の受容コネクタプラグ1600とその容器との間の機械的な相互作用のため、モニターコンソール1502の波長較正は、各々の受容コネクタプラグ1600挿入に基づく変化にさらされる。これにより、先に言及されるように、フィルター800は、周知の波長の多重透過性ピークを有する較正／標準キャニスター内に用いられる。次にプローブ602、1100、1200は、フィルター800を通して伝達された光を受容することにより、測定コンソール1502に連結された後、較正される。ソフトウェアルーチンが、これらのピークを見出し、測定コンソール1502内に含まれるスペクトロメーター1504に較正係数を割り当て、それにより波長較正を達成する。

【0044】図17は、ランプ1402の固定された焦点に対して1以上の伝達光ファイバー604の端1652を安定化するために図14に1412として示されるかみ合った容器内にランプアセンブリ1400に結合されるよう設計された伝達コネクタプラグ1650についての1つの実施形態を示す。コネクタプラグ容器1412とかみ合うプラグ1650表面1654に流れる伝達光ファイバー604の端1652をみがくことが最も好ましいことが見い出された。特に、プラグ1650は、伝達光ファイバー604の端1652が楕円ランプ反射体1408の焦点領域内に位置するように容器1412にかみ合う。プラグ1650の最大口径は、ランプ1402の焦点領域に密接に適合し、これにより伝達光ファイバー604に移される光の密度を最大にする。

【0045】図19、特に図19(a)、19(b)、19(c)、19(d)及び19(e)によれば、光ファイバー604、605について異なる端形状が示される。図19(a)は、関心の組織に光を伝達し、それにより発せられた光を受容する屈折性側面発射形状を示す。図19(b)は、反射性被覆側面発射形状を示す。図19(c)は、反射性付属物側面発射形状を示す。図19(d)は、機械的に曲がった前面発射形状を示す。図19(e)は、前面発射形状を示す。一般に、側面発射性光ファイバーは、直ちに自分で製造され得るか、East Longmeadow, MassachusettsのCeramptecのような会社から市販されてもいる。側面発射性光ファイバーは、後に記載されるように前面発射性光ファイバーから異なり得る。最初に、光が入り、ファイバー光軸に対して光ファイバー604、605の側面に出る。これは、屈折及び反射の2つの周知の方法を通して行われ得る。屈折的に、光ファイバー604、605の側面に出よう光を曲げるために鏡様被覆は用いられない。特にそれは光ファイバー604、605コア材料の屈折の示数と空気のそれとの間

の相互作用である。光が側面を去る／入ることが、図19(a)に示される最適な(最も優れた効率-92%)様式でおこるように、ファイバー604、605がみがかれている“決定角”1702がある。反射方法のために、“決定角”1704は、光が最も効率的な様式で側面を去るのを確実にするのに極めて重大である。ファイバー604、605は角1704でもみがかれるが、みがかれた領域の背面は、反射性材料1706で被覆される。これは、図19(b)に示されるように光が(約8%と信じられる)みがかれた表面を通して側面1708を下方に出て、漏出するであろうようにする。これはファイバーのみがきの角度に関連しないので、光は通常の様式で存在するが、ファイバー604、605の端に機械的に取付けられた伸長部1710がある。この伸長部1710は、図19(c)に示されるように側面1708の下方にファイバー604、605を出る光を反射する鏡をその端に有する。図19(d)及び19(e)に示されるもののような前面発射アセンブリは、その場にファイバー604、605を保持する固定の必要性のため、皮膚上に平らにおかれ得ない。第2に、光の照射／収集は、関心の組織に平行に、ファイバー604、605と共に行われる。第3に、効果的に放射する孔は、みがかれ、又は反射性表面の楕円形状のため約45%大きい。

【0046】側面発射光ファイバー604、605の先に言及される利点のため、結果として、側面発射ファイバーはいくつかの機能的性能の利点を有する。これらの利点は以下に要約される：側面発射ファイバーアセンブリは、光が側面からファイバーを出る／入るために、低いプロファイルを有する。これは、ファイバー604、605が皮膚1510の表面上に直接おかれることを許容し、それによりファイバー604、605がその場でしっかりと固定される。

【0047】側面発射ファイバーアセンブリは、ファイバー604、605が曲げられることを必要とせず、それゆえ機械的に曲がった前面発射ファイバーにわたって、より高い透過効率を有する。光が光ファイバー604、605内の曲がり目に出会った時、そのフラクシオンは、ファイバー604、605の残りの部分の下に伝搬することからそらされ、従ってフラクシオンは失われる。ファイバーは“モードストリッピング”と呼ばれる現象のため、これらの曲げの損失を被る。ファイバーにおける曲がり目は、ファイバーコアの外側端において移動する光の経路を短くする。これがある場合、この光はファイバークラディング内に伝搬し、次にファイバーアセンブリの外の自由空間に失われる。被ったいずれの損失も、先に記載されるような照射源の強度を増加することにより構成されなければならない。これはシステムのパワー消費を増加させ、後にスペクトロメーターアレイ1504の性能に影響を与えるより多くの浪費熱を

発生する。前面発射アセンブリーを機械的に曲げることは、角を形成し、皮膚1510に接触するためにファイバー604、605を曲げることを要求する。

【0048】一般に、側面発射ファイバーアセンブリーは、曲げ応力の欠如のため前面発射ファイバーアセンブリーを機械的に曲げるより高い信頼性を有さなければならない。光ファイバーは一般に、シリカコアを含む。ファイバーが曲がっているなら、シリカは、後に光透過を示す割れを形成することによりファイバーの寿命を極めて縮める微小クラックを被る。側面発射アセンブリーは、ファイバーが曲げられていることを要求する様式で成形されないで、それらの信頼性はファイバーの曲げを要求するアセンブリーより固有的に高い。

【0049】側面発射アセンブリーは、より大容量の組織に光を放ち、同様に先に記載されるように、ファイバーの楕円面のためより大容量の組織から受容する。光は信号が送られたより大容量の組織から収集され、それはより長い経路を移動し、それにより、失われ、又は遠くまで透過せず、ノイズとして戻ってくることに對して必要とされる生理的シグナルを増加させる機会を有する。側面発射アセンブリー内における増加された組織容量へからの光の伝達/受容は、ファイバーが光を放射/収集し得る最大角の増加のためでもある。これは、ファイバー面の幾何構造の差のためである。側面発射ファイバーの楕円面は、機械的に曲がった前面発射及び前面発射ファイバーアセンブリーの円形面より45%大きい。この面の大きさの増加は、側面発射アセンブリーが同じパワーレベルについてより大きなシグナルを伝達するより大きな領域にわたってより有用な光を伝達/収集することを許容する。

【0050】先の観点において、図19(a)、19(b)及び19(c)に示される光ファイバーの実施形態は、本発明と共に用いられ、血液含有組織内の発色団濃度レベルを測定する本発明の方法を実施する場合、更なる利点を供し得る。図21によれば、本発明のシステムと共に用いるのに適した適合可能に間隔をあけたプローブ1800が示される。プローブ1800は、組織内の種々の深さの発色団サンプリング測定を達成するのに役立ち、互いに対して直線状及び/又は角度をつけて動かされ得る送出及び受容光ファイバー604、605を含む。サンプルにされる組織の深さ(光経路)は一般に、照射及び検出ファイバー604、605の間の距離及びより少い程度でファイバー604、605の間の角度に依存するので、これらのパラメータへの適合を供するプローブ端は、同じプローブデザイン内で異なる組織の深さをサンプリングするのを許容する。

【0051】望まれる測定部位(例えば筋肉層)が関心でない層(例えば皮膚及び脂肪)の下である場合、サンプル部位間の広いバリエーション(患者の間で脂肪の厚みは種々である)のため、プローブファイバー604、

605の間隔及び/又は角度を調節することが必要であろう。それゆえ、表面層の厚さに基づくプローブの調節を行うことは、発色団測定から表面層バイアス(浅い組織からのシグナルの量)を除去する手段であり得ることが明らかであろう。

【0052】図22によれば、血液含有組織において観察された生理的特徴を有する組織内のヘモグロビン状態に似せたヘモグロビン測定環境を供する血流システム1900が示される。図22に示されるものに似た血流測定システムは一般に、当業者に周知である。特定の血流測定装置の作動も当該技術で十分示されており、それゆえ特定の装置、即ち血液ポンプ、血液リザーバー、水ポンプ等の詳細な記載は、より詳細な記載が従う本発明のシステム及び方法の簡潔さ及び明快さを守るため本明細書で議論されないだろう。

【0053】先に言及されるように、異なるが関連する組織発色団に対する特定の組織発色団の実際の濃度は、本発明及び装置を用いて測定される。このような測定を定量することは、開発されるべき特定のアルゴリズム、即ち、組織内のヘモグロビンの定量に関するアルゴリズムが血流システム1900から得られる経験的なスペクトル測定を用いて開発される。特に、血流システム1900は、図7、8、9、10、11、12、13、20及び21を引用して先に詳細に記載されるもののような反射率プローブでの測定を許容するのに十分な散乱を供する全体の血液(非溶解赤血球)で最初に開始される。種々の装置、即ち加湿機1902、水浴1904、メンブランオキシジェネレーター1906、血液リザーバー1912、及び血流システム1900内に示される関連する周囲の装置を用いて、温度、pH、ヘモグロビン濃度及びオキシヘモグロビン割合(%)は、血液含有組織(血液で還流された組織)により示される生理的特徴を有する組織内でおこり得る反射条件に最初に調整される。例えば、サンプル血液は、水浴1904内の熱交換機を通して水を循環することにより、37℃+/-0.5℃に加熱される。温度は、測定フローセル1908近くに位置した熱電対(不図示)でモニターされる。Fisher Scientific pHプローブ(不図示)は、各々の一連の血液システム1900測定全体を通して血液サンプルpH測定を得るために、血液リザーバー1912内に置かれる。フローセル1908は、血流システム1900内に確立されたヘモグロビン環境にバイオスペクトロメーター1910のインターフェースを形成するのに用いられる。フローセル1908がフローセル1908のチャンバー側壁からの光反射を最小にする容量空間である周囲光に対し不透明であるチャンバーを供する限り、フローセル1908は血流環境へのバイオスペクトロメーター1910のインターフェースを形成するための固定を供するいずれかの満足できる様式で成形され得、関心の波長域内に実質的に分光的に平らで

(13)

特開平10-85204

ある血液適合性材料から作製される。光の光学経路がフローセル1908のチャンバー側壁からの反射を含む場合、分光的に平らな材料は、フローセル1908のチャンバー側壁からのスペクトル形状バイアスを最小にする。

【0054】図23及び24によれば、イヌ組織から生体内で得られた吸光度スペクトルとの血流システム1900で試験管内で測定された吸光度スペクトルの比較が示される。特に生体内測定環境（Lexington, MassachusettsのInstrumentation Laboratory及びMedfield, MassachusettsのCiba Corning Diagnostics Corp.のような会社からの市販の共酸素濃度計（co-oximeters）を用いて作られた標準測定）は、ヘモグロビン測定を得る許容される標準的方法に関する組織発色団（即ちヘモグロビン）測定システム1900の正確性及び／又は精密さを確認するために供された。この様式において、実際の組織発色団濃度が高レベルの正確さで測定されるように、関心のスペクトル領域にわたって予測的数学的モデルを開発することが可能になる。正確な数学的モデルを開発するための手順は、目的が、図22に示される本血流システム1900により（試験管内で）非侵襲的に測定されるのと同じ組織内で見い出されるヘモグロビン酸素飽和レベルと、市販の共酸素濃度計により（生体内で）測定されるのと同じ組織内で見い出されるヘモグロビン酸素飽和レベルと、の間の関係を観察することであるものとして一般に記載され得る。共酸素濃度計及びそれらの使用法は、発色団測定の当業者に周知であり、ヘモグロビン酸素飽和レベルを測定するための共酸素濃度計の使用に関する詳細は、本明細書で議論されないだろう。特に、酸素飽和は種々であり、広範囲、即ち好ましくは0%～100%全ヘモグロビンレベルにわたって、関心のスペクトル領域、即ち600nm～900nmにわたって、各々の全ヘモグロビンレベルについて予め決められた増加量で測定され、それにより血流システム1900を用いて行われた測定と共酸素濃度計を用いて行われた測定との間の最初比較が行われることを許容する。この様式において、図15に1500として示される測定装置は、図25及び図27を引用して以下に詳細に記載されるように決定される先の予測数学モデルを組み込むアルゴリズムにより較正され得る。

【0055】血流システム1900は、測定システム1500のための意図された使用環境に似た発色団条件を

形成するため、先に言及されるような全血液が最初に準備される（2402）。次に、光標準値を測定し（2404）、結果として生ずるスペクトルを（図15に1552として示される）測定システム保存装置、即ちディスクドライブ、RAM、PROM、テープ、又は他の適切な記憶手段に保存する（2406）。光標準測定データ保存（2406）の後、その最初の要求されるヘマトクリットレベルにおいて全血液サンプルについて減衰スペクトルを測定し（2408）、関連するデータ（波長対シグナル強度）も図15に1552として示される測定システム保存装置に保存する（2410）。各々の光標準スペクトル及び減衰スペクトル測定に関連するデータを特定の発色団測定条件に追跡可能である各々かつ別個のファイル名に割り当てる。各々の先の各々の発色団条件において、実際の発色団条件の測定結果も許容される測定結果の標準値を用いて記録する（2414）（即ち2cc血液サンプルを血流システム1900から取り、全ヘモグロビンに対するオキシヘモグロビンについての値を出力する共酸素濃度計に入れる）。先のステップは、いくつかの実験行程にわたって好ましくは完了される（2416）、それにより好ましくは図24のブロック2430により表される異なる測定範囲（多数の全ヘモグロビン濃度において0%～100%SO₂、即ち5g/dl～15g/dl、ここでg/dl=デシリッター当りのグラム）にわたって、対応する標準スペクトルと共に数百の組織減衰スペクトルを得る。次に、先のスペクトル測定ファイルを図25に示されるような移されたスペクトルファイルデータの吸光度2212、二次導関数2214、2216及びスケーリングされた二次導関数2218処理2420を行う市販のスプレッドシート、例えばLotus 123登録商標に移す（2418）。次に、各々の特定のスペクトルファイルについて予め選択された波長（即ち680nm）におけるスケーリングされた二次導関数2218データを新しいスプレッドシート2422に移す。共酸素濃度計測定により得られた先の発色団標準測定値を図27に2424として示される対応するファイル名及びスペクトル値と共に新しいスプレッドシート内に割り当てる。次の表1は680nmの予め選択された波長における一連の標準値及び対応するファイルスペクトル値についての典型的なアラインメントを示す。

【0056】

【表1】

表 1

ファイル名	標準値	ファイルスペクトル値（680nm）
May30_002.ssm	95%	-4.25
May30_003.ssm	50%	-2.10
May31_002.ssm	0%	-1.25

【0057】先の記載を引用して別個の測定範囲にわたって、定量された発色団条件に、スケーリングされた二次導関数スペクトル値を関連させる較正データセットが決定され得る。予測数学モデルは較正データセットから発展させられ(2426, 2428)、入力された組織スペクトル値を特定の発色団についての発色団条件の予測された評価に関連させるのに用いられ得ることは直ちに明らかになる。

【0058】予測数学モデルを形成する1つの好ましい方法は、二次導関数スケール値(入力値)及びそれらの対応する標準測定値(パターン)を、ニューラルネットワークアルゴリズム2426(例えばCalifornia Scientific Softwareから市販されるBrainmaker Professional登録商標)を形成するための標準ソフトウェアパッケ

表 2

従属変数

Y

独立変数

X, 平方根(X), $\log(X)$, X^2 , $1/X$, $1/X^2$, 等

(Y = 標準発色団測定値, X = 測定されたスペクトル値)

【0061】このかわりのモデリング方法の使用は、変数×値の変換の組み合わせが、モデルの平均残存誤差が最小になる様に選択される。例えば、モデル残存誤差に大きく影響を与えるこれらの変換(重大な重み係数)のみがアルゴリズムモデルに含まれる。次に、開発された予測数学モデルは、示される定量された値(即ち発色団比(%))への組織スペクトル値の実時間変換(即ち680nmでスケーリングされた二次導関数吸光度)を供するために(図15に1550として示される)測定システムコンピューター内にプログラムされる。

【0062】図25によれば、予め決められた関心の組織内の第2の発色団の全濃度に対する第1の発色団の濃度を測定及び決定するために本発明の装置により用いられる特定の方法を示す。先に言及されるように、本イノベーションは、組織発色団の相対濃度を定量するための測定システム及び方法である。本イノベーションが定量することができる発色団の例は、全ヘモグロビン濃度に対するオキシヘモグロビンの割合(%), 全シクロムに対するオキシシクロムの割合(%)及び/又は全サンプル組織容量に対する全ヘモグロビンの割合(%)を含むだろう。しかしながら本発明は、これらに限定されず他の発色団濃度も本発明の方法及び装置を用いて定量され得ることは当業者に明らかであろう。

【0063】要約すると、本発明の発色団測定システムを規定する改新的技術は本明細書に、並びに較正方法、プローブ及びモニターデザイン、並びにテスト方法/装置に関して全体に類別される。較正技術は、種々の範囲のヘモグロビン条件におけるヘモグロビンの二次導関数反射率スペクトルがキャラクタライズされる図22に1

ージに入力することである。結果としてできるアルゴリズムは、予測される出力にスペクトルの入力値を関係づける重み係数のマトリックスである。重み係数は、モデルの平均残存誤差(予測値一周知の測定条件における実際の値)が最小になるように最適化される。

【0059】予測数学モデルを形成する他の好ましいかわりの方法は、関連する変換がなされたスケーリングされた二次導関数変数(独立変数)及びそれらの対応する標準測定(従属変数)を、多重回帰分析2428を行うことができる標準ソフトウェアパッケージ(例えばQuattro Pro登録商標又はLotus123登録商標)に入力することである。次の表2は、種々の従属及び独立変数を例示する。

【0060】

【表2】

900として示される単離血液流システムに関する組織ヘモグロビンの定量を許容する詳細に記載されている。二次導関数単位への吸光度スペクトルの変換は、生体内測定と関連する試験管内較正セットを供する。二次導関数の特徴の比率づけは、種々の光学経路表(プローブ間隔デザイン)にインセンシティブである測定、及び全発色団濃度の変化を許容する。標準測定及びプローブ/検出器アラインメント較正方法は、ファイバー光プローブを通しての正確な吸光度スペクトルの測定を容易にする2つの重要な革新物である。

【0064】図7~13及び19~21に示されるファイバー光プローブは、送出及び受容光ファイバー604, 605を形づくる組織インターフェース端を含み、光反射による蛍光放出及び背面散乱のための測定誤差を最小にする材料から作られる。検出モニター1502への送出及び受容光ファイバー604, 605のインターフェースを形成するコネクタ1600は、利用できる組織シグナルを最大にする図16に示される様式で設計される。プローブ602, 1100, 1200端アロファイルは最小にする手段を供する側面発射光ファイバーデザインは、図19(a), (b), (c)に示され、適合可能プローブデザイン1800は、関心の組織内における種々の深さでの発色団測定を許容する。

【0065】モニター1502のデザインは、コンピューター1550により組織スペクトルの特徴を定量可能なシグナルに正確に変換する図25, 27に示されるソフトウェア方法を含む。これらのソフトウェア方法は、図25を引用して要約され得る。再び図25、特にブロック2202を見ると、本発明の方法は先に詳細に

記載される標準及び校正キャニスター600内の検出器／受容プローブ602、1100、1200を最初に校正することにより始まる。ピクセル波長校正が、検出器間の変数であり、検出器内で不均一に増加する場合、検出器から検出器への一定の波長吸光度測定を得るために各々の減衰スペクトル上で内挿アルゴリズムが行われる。ピクセル波長校正が供された検出器へのプローブ接続間の変数である場合検出器ピクセル校正係数は、検出器波長校正キャニスター600の手段により各々のプローブ接続で調整される。同時に、又はプローブ602校正の前もしくは後に、測定コンソール1502もブロック2204に示されるように校正される。各々の測定について適切なシグナル対ノイズ比を維持するために、及び検出器アレイ1504の飽和を避けるために、測定コンソール1502内の検出器1504積分時間は、要求されるシグナルが正確に検出及び測定されるのを確実にするための予め決められた限界の下又は上にシグナルがある限り自動的に調整される。暗電流の乱調及び／又は積分時間変化に関連する暗電流バイアス誤差を最小にするために、暗電流は、積分時間変化がおこり、及び／又は予め決められた時間限界が超えられる限り自動的に測定される。サンプル測定間の周期的な暗電流測定は、サンプル測定に含まれる周囲光からの誤差を最小にするために行われる。先の校正法を行うための方法は、市販のソフトウェア教本及びトレーニングマニュアル、例えばNyquistサンプリング、番犬(watchdog)タイマルーチン等に見い出されるプログラミング技術及びアルゴリズムを用いるソフトウェアルーチンを通して行われ、本発明と共に用いられる特定の校正法の詳細は、明快さ及び簡潔さを守るために本明細書で議論されないだろう。最も好ましくは、ソフトウェアは、組織スペクトルの特徴が、先にかなり詳細に議論された実時間において測定された値を示すために、ニューラルネットワーク2210、2426又は他の予測アルゴリズム(例えば多重回帰分析ルーチン2428)に入力される。先の校正ルーチンの完了の後、プローブ602、1100、1200(又は他の適切な手段)が、予め決められた組織を照射し、その組織から発せられた光を検出するのに用いられる。次に吸光度スペクトルは図15に示される本発明のシステム1500によりブロック2206において決定される。しかしそこは、図19(a)、19(b)、19(c)に示されるもののような側面発射光ファイバーを任意に組み込むモニターコンソール1502と組み合わせるとも1のプローブ602、1100、1200を含む必要がないものであり得る。スペクトロメーター検出器1504は、組織が発せられた光シグナルを多く波長スペクトルに変換する(図1)。図25に示される少くとも4の個々の波長に基づいてブロック2208に示されるスペクトル測定を行うことは、図25にYとして示される2の個々の二次

導関数の比率測定を行うために必要とされる。先のスペクトル測定に関して、光源アセンブリー1400は、組織の連続波安定照射を供し、そして先に言及される最小の熱生成で最大のシグナル強度を供するように設計される。

【0066】本発明の装置及び方法の1つの実施形態は、全血液の反射及び／又は減衰スペクトルの特徴の測定を許容する単離血流システム1900の適用を含む。関連する生体内インプロトコルは、試験管内(血液システム1900)及び生体内(生きた組織)測定の間的相关を確認するため、並びにブロック2210に示される先に言及される二次導関数スペクトル特徴を定量するための相関及び／又は重み係数(w)のための方法を供する。好ましくは、ニューラルネットワーク2210セルフテストの特徴が周知のスペクトル標準(実時間)を測定し、測定された出力が許容される限界内にない時に適切なエラーメッセージを出力するのに用いられる。これは、システム(即ちプローブ、アラインメント、標準測定、暗電流測定、シグナル強度等)が正確に働くことを保証する。

【0067】先の本発明の特定の実施形態の詳細な記載から血液含有組織の生理的特徴を有する組織内で第2の組織発色団の全濃度に対する第1の組織発色団の濃度を測定する能力が供され、その測定が相対的及び／又は全発色団濃度もしくは光学経路長の変化、非線形スペクトル寄与物、及び／又は散乱効果に実質的に強い柔軟性のある容易に用いられるシステム及び方法が開示されることが明らかであろう。本発明は特定の実施形態及び実施例と共に先に記載されているが、本発明はそれらに必要に限定されないことは当業者に認められよう。これにより、開示される技術の多数の実施形態、実施例、使用、改良、及びそれからの新発展が、本明細書に請求される本発明の範囲から離れずに行われ得ることが理解されよう。例は、血液が灌流していない又は血液含有組織中に観察される特徴を示す組織中の発色団データを測定するための先の装置及び方法の適用である。本発明は、例えば光プローブの助けなしにも行われ得る。組織を照射し、その照射された組織についての各々の減衰特徴を測定するのに用いられる特定の装置は、本明細書に開示される実施形態に限定されない。最小で4の別個の波長で組織を照射し、これらの別個の波長で各々の組織発色団特徴を測定することができるいずれの装置も、先に詳細に記載される方法が本発明を次子するために必要なデータを注出するのに利用され得る限り、用いられ得る。

【図面の簡単な説明】

【図1】血液含有組織中に観察される生理学的特徴を有する予め決められた組織を通しての予め決められた発色団の相対濃度の変化が予め決められた発色団についての要求される関心のスペクトル領域にわたってキャラクタライズされる二次導関数吸光度スペクトルにいかにか影響

を及ぼすかを示すグラフである。

【図2】血液含有組織中に観察される生理学的特徴を有する予め決められた組織を通しての予め決められた発色団の全濃度の変化からの二次導関数吸光度スペクトルの測定範囲への効果を示すグラフである。図2は、図1に示されるものと同じセットの特徴的データを示すか、予め決められた関心の発色団の異なる全濃度についてのものである。

【図3】二次導関数吸光度スペクトルの正確なスケリングが経路長及び／又は発色団濃度の全体の変化に対しインセンシティブ(強い)な二次導関数吸光度スペクトルをいかに作り出すかを示すグラフである。

【図4】関心のスペクトル領域にわたって、予め決められた発色団の異なる相対濃度及び／又は異なる光学経路長条件について確立された種々の検量線を示すグラフである。

【図5】予め決められた発色団の測定誤差に関与する散乱損失及び／又は妨害性スペクトル寄与物(例えばメラニン及びビリルビン)の非直線性を示すグラフである。

【図6】非線形変換が予め決められた発色団の測定誤差を最小化する図5に示される散乱損失及び／又は妨害性スペクトル寄与物についての波長軸の適切な非線形変換を示すグラフである。

【図7】ひずませることなく要求される光源スペクトルの測定を許容し、測定されるスペクトルのスペクトル形状にバイアスを加える基準のキャニスターの簡略化した図を示す。

【図8】図7に示される参照キャニスターについての1つの好ましい実施形態を示す。

【図9】図7に示される参照キャニスターについての好ましい実施形態の詳細な図である。

【図10】(a)～(b)は、予め決められた送出／受容光学光ファイバーと予め決められた測定媒体(例えば組織)との間のインターフェースとして働くのに適した光プローブ端についての簡略化した図である。(c)～(d)は、予め決められた送出／受容光学光ファイバーと予め決められた測定媒体(例えば組織)との間のインターフェースとして働くのに適した光プローブ端についての他の簡略化した図である。

【図11】送出／受容ファイバーと測定媒体との間のインターフェースとして用いるのに適した光プローブについての1つの好ましい実施形態を示す。

【図12】送出／受容ファイバーと測定媒体との間のインターフェースとして用いるのに適した光プローブについての他の好ましい実施形態を示す。

【図13】送出／受容ファイバーと測定媒体との間のインターフェースとして用いるのに適した多部品光プローブについての1つの好ましい実施形態を示す。

【図14】光送出ファイバーを通して照射を供するため本発明の測定システムと共に用いるのに適した光源ア

センブリーについての1つの好ましい実施形態を示す。

【図15】予め決められた血液含有組織から放射された光を検出するためのアレイスpektロメーターを有するモニターコンソールを示す。

【図16】波長検出器(アレイスpektロメーター)への伝達のための予め決められた組織から放射された光を伝達するのに適したスリットパターンに配列された光ファイバーを有する受容コネクタプラグアセンブリーについての1つの好ましい実施形態を示す。

【図17】組織に照射するために予め決められた光源から放射される光を伝達するのに適した少くとも1つの光学ファイバーを有する伝達コネクタプラグアセンブリーについての好ましい実施形態を示す。

【図18】本発明の測定システムと共に用いるのに適した相対的なスペクトルの平坦さを維持しながらより大きく間隔のあいたプローブからのシグナルレベルに、小さな間隔のあいたプローブからのシグナルを適合させるためのファイバー光学連結器及び減衰器についての1つの好ましい実施形態を示す。

【図19】本測定システムと共に用いるのに適した異なる光ファイバー形状を示す。

【図20】本測定システムと共に用いるのに適した異なる光ファイバー／プローブインターフェース形状を示す。

【図21】送出及び受容ファイバーが互いに対して直線的及び／又は角度を変えて動き得、本発明の測定システムと共に用いるのに適した調節可能に間隔をあけたプローブについての1つの好ましい実施形態を示す。

【図22】組織内の予め決められた発色団の定量に関するアルゴリズムを確立するために組織内の発色団の状態に疑似する発色団測定環境を供するよう設計された血流回路の1つの好ましい実施形態を示す。

【図23】図22に示される血流回路内から(試験管内で)得られた測定に関連する生体内測定環境内から得られた予め決められた発色団測定についての関心のスペクトル領域にわたる吸光度スペクトルの比較である。

【図24】図23に示される測定された吸光度スペクトルに基づく二次導関数吸光度スペクトルを示すグラフである。

【図25】本測定システムでの実行に適した第2の予め決められた組織発色団に対する第1の予め決められた組織発色団の相対濃度を定量化するための1つの好ましい方法を示すフローチャートである。

【図26】広いバンド幅を有する光のスペクトルを放射するために組み合わせられた複数の狭いバンド幅の光源を示す。

【図27】本測定システムにより用いるのに適した第2の予め決められた組織発色団に対する第1の予め決められた組織発色団の相対濃度を定量化するのに用いるための予測数学的モデルを構築するための1つの好ましい方法

(17)

特開平10-85204

を示すフローチャートである。

【符号の説明】

10, 100, 200...スペクトルデータ

300...検量線

400...スペクトルデータ

600...キャニスター

1100, 1200, 1300...プローブ

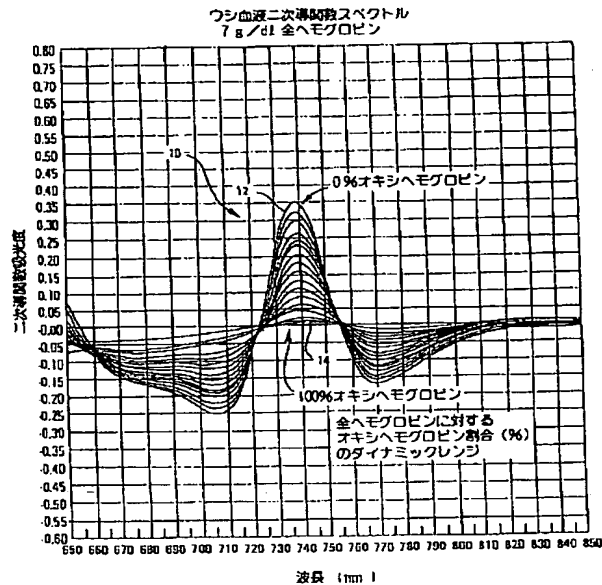
1400...光源アセンブリ

1600...コネクタープラグ

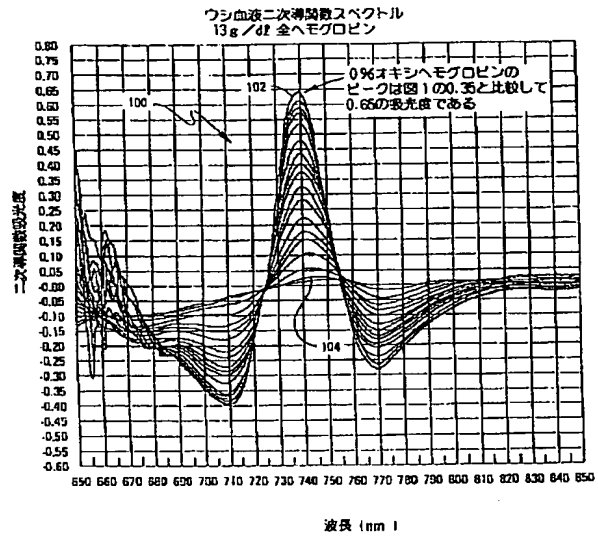
1800...プローブ

1900...血流システム

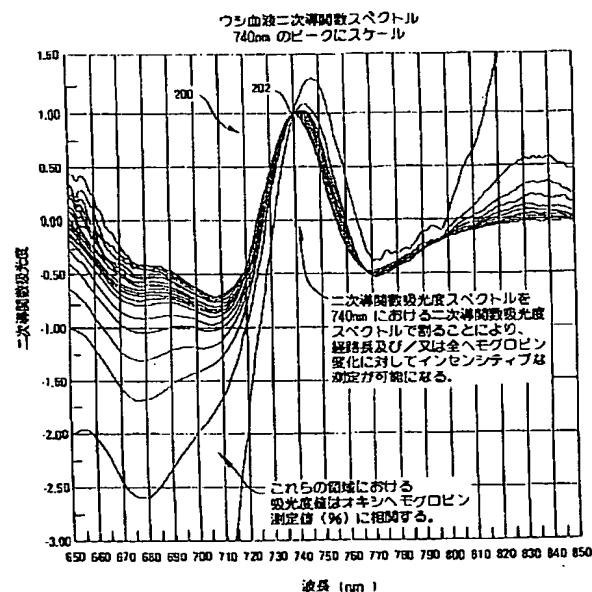
【図1】



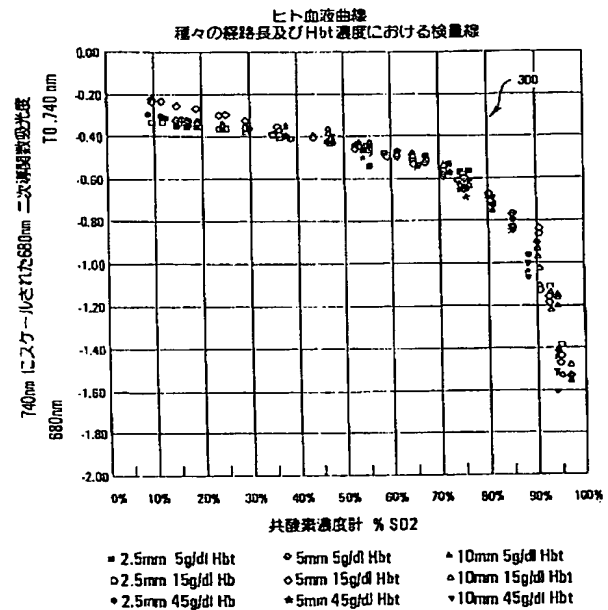
【図2】



【図3】

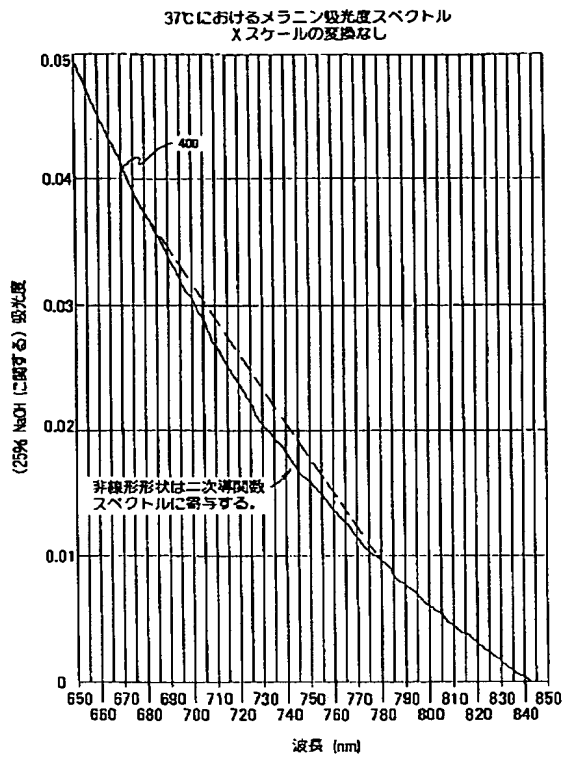


【図4】

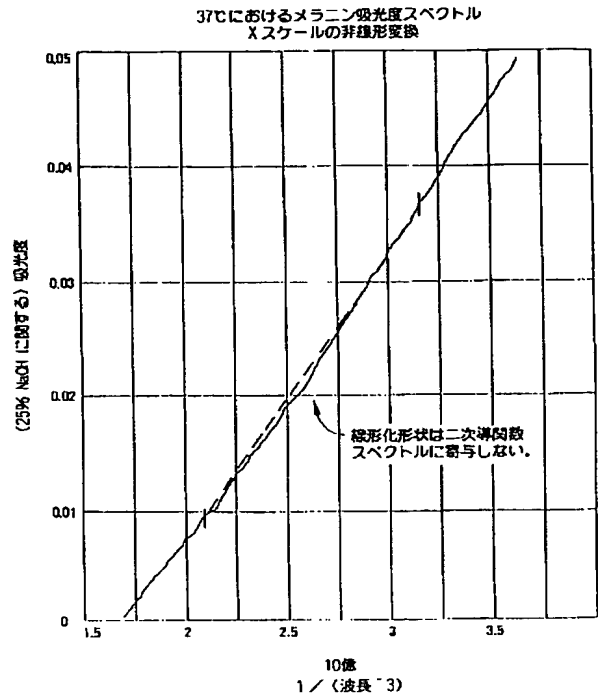


プローブ送出/受容距離 (millimeters)
全ヘモグロビン濃度 (grams/deciliter)

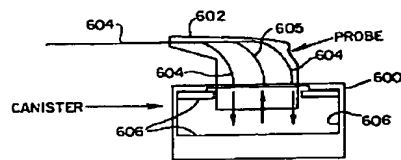
【 図 5 】



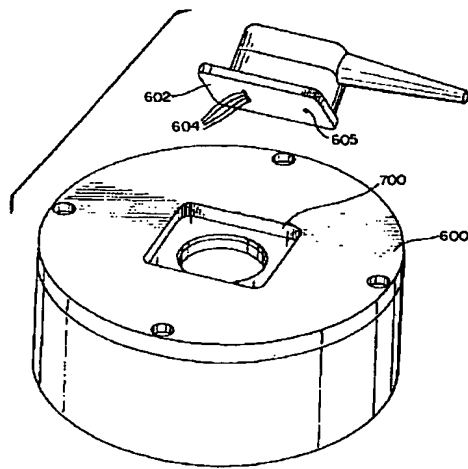
【 図 6 】



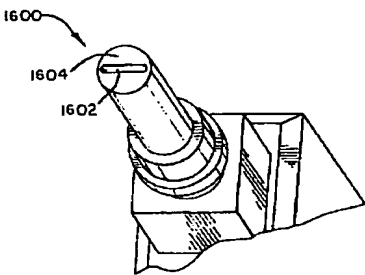
【 図 7 】



【 図 8 】



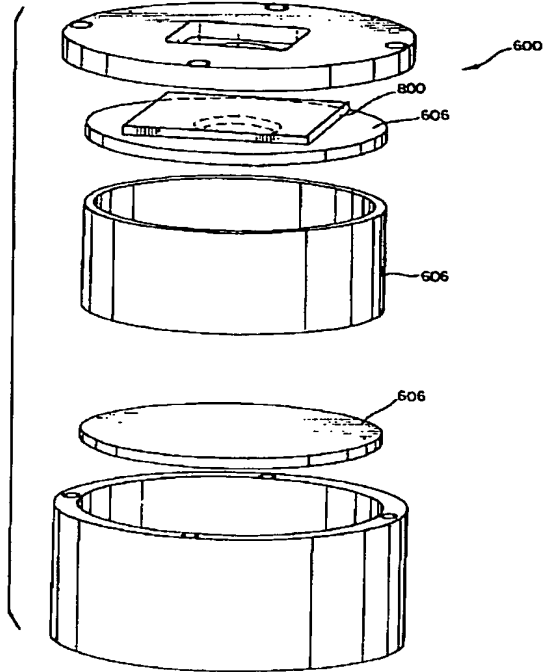
【 図 1 6 】



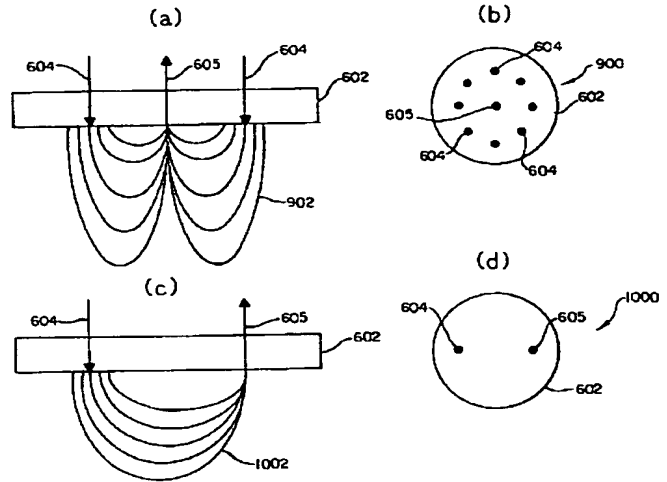
(19)

特開平10-85204

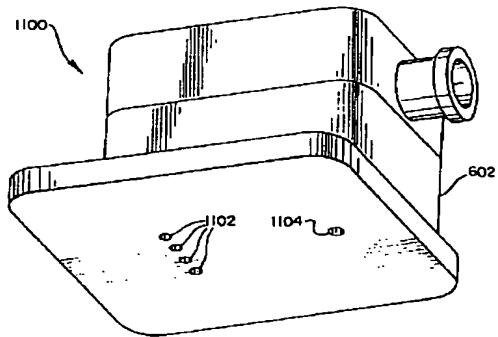
【図9】



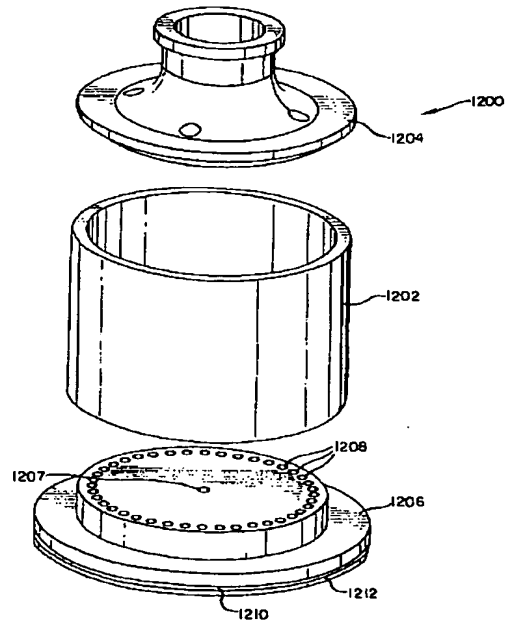
【図10】



【図11】



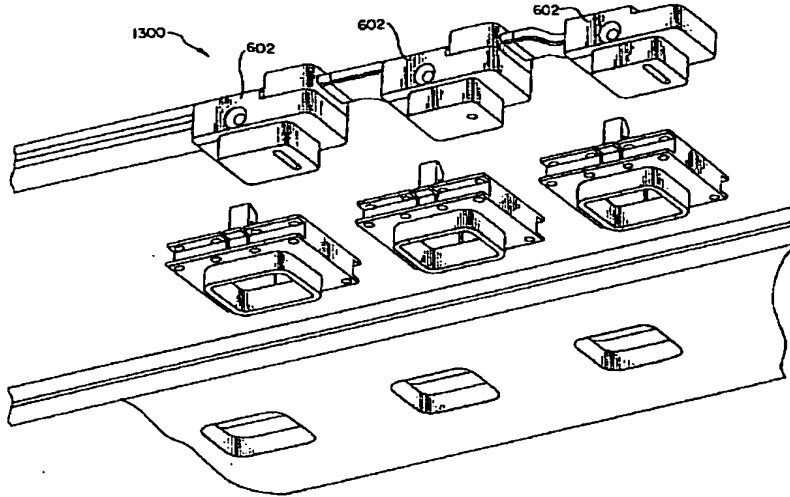
【図12】



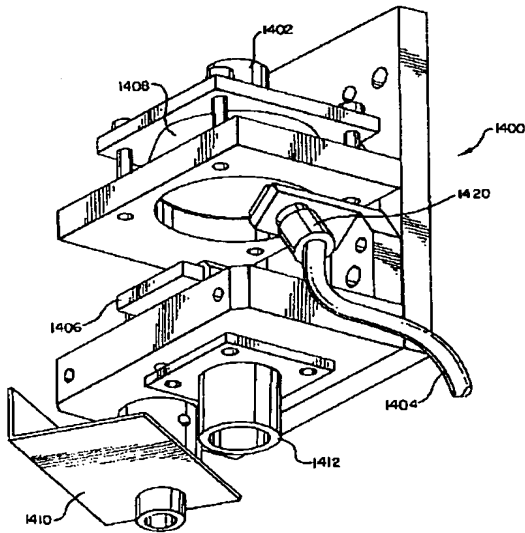
(20)

特開平10-85204

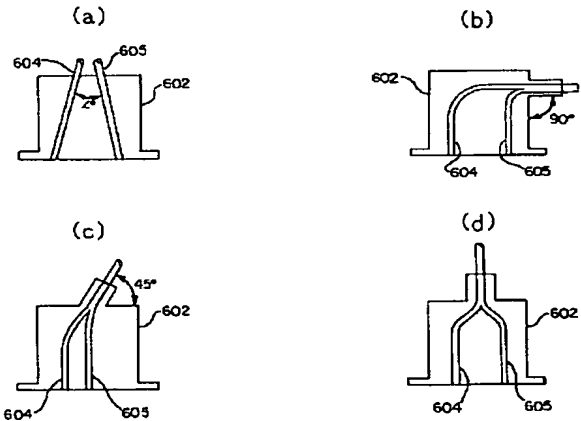
【図13】



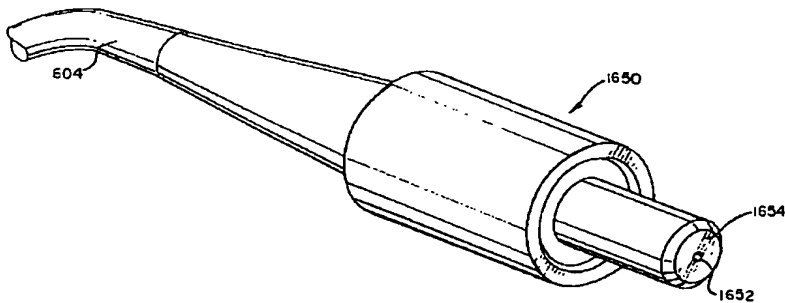
【図14】



【図20】



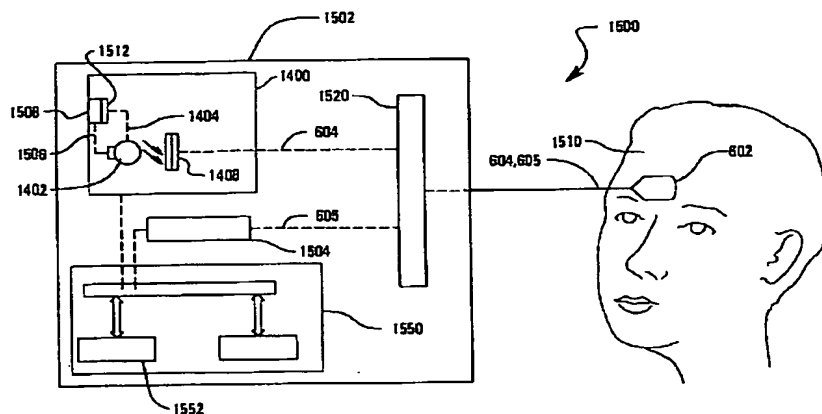
【図17】



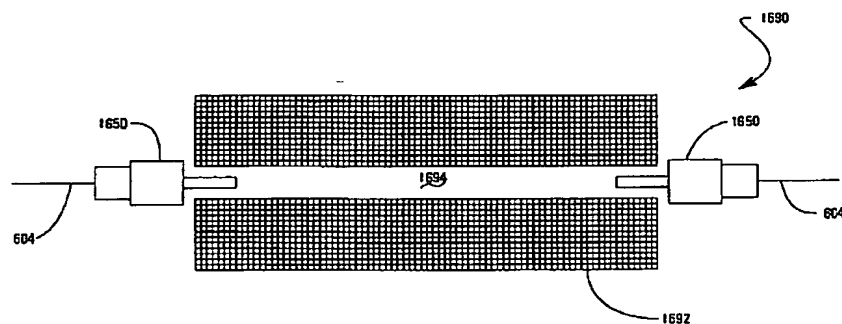
(21)

特開平10-85204

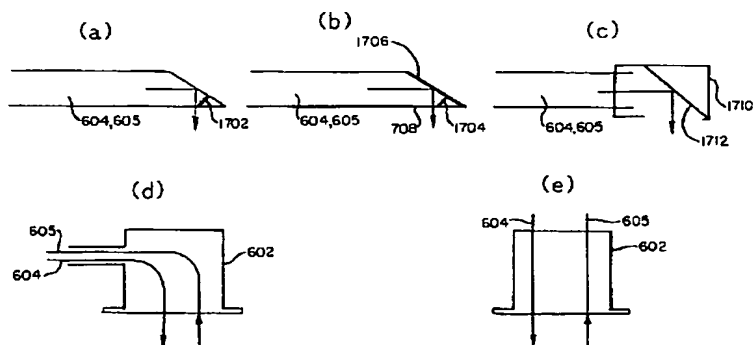
【図15】



【図18】



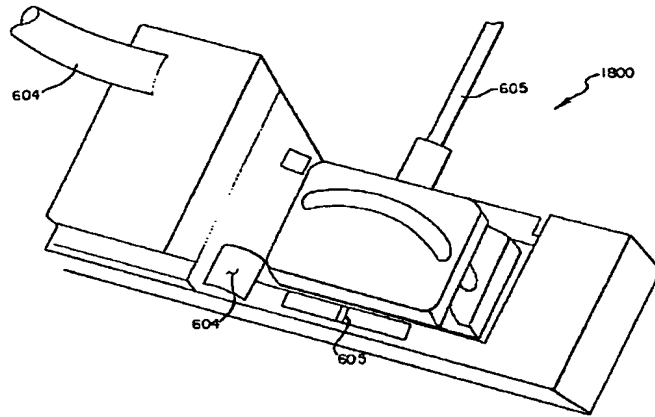
【図19】



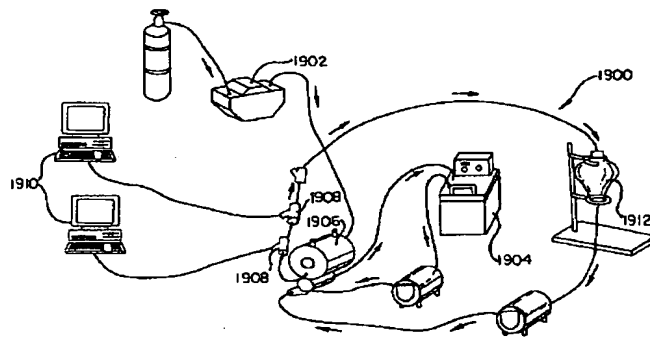
(22)

特開平10-85204

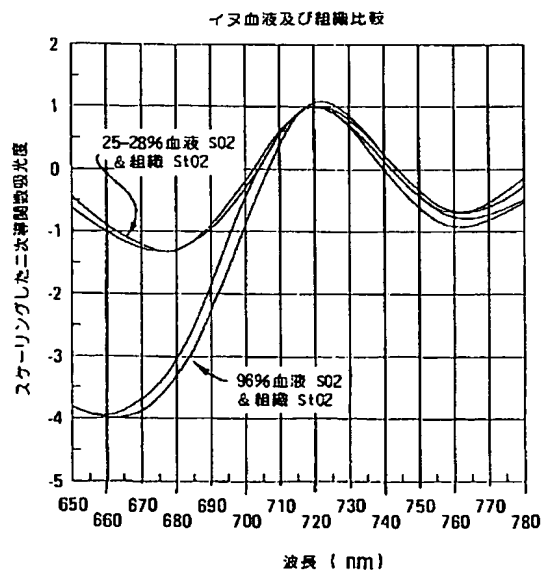
【図21】



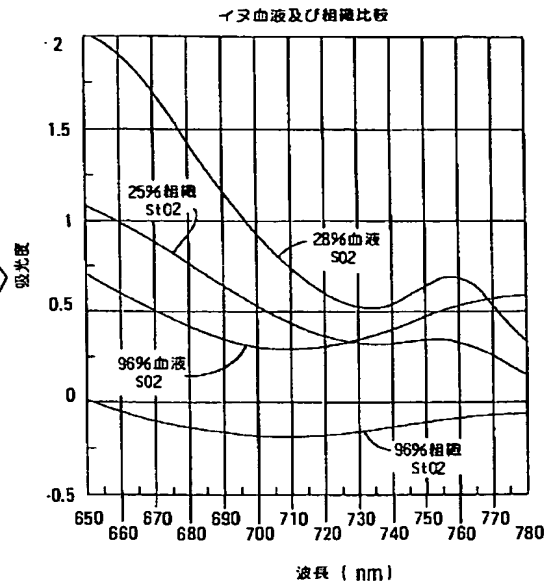
【図22】



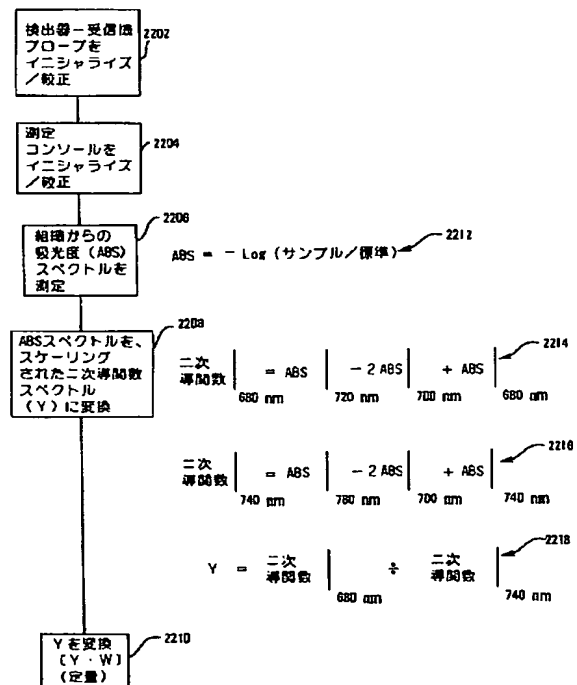
【図24】



【図23】



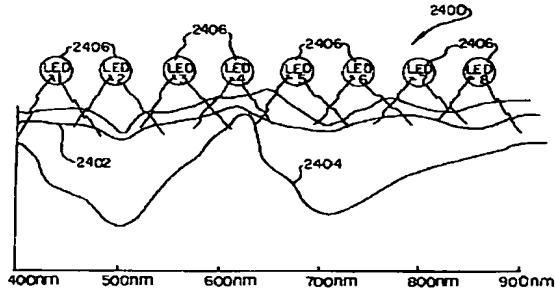
【図25】



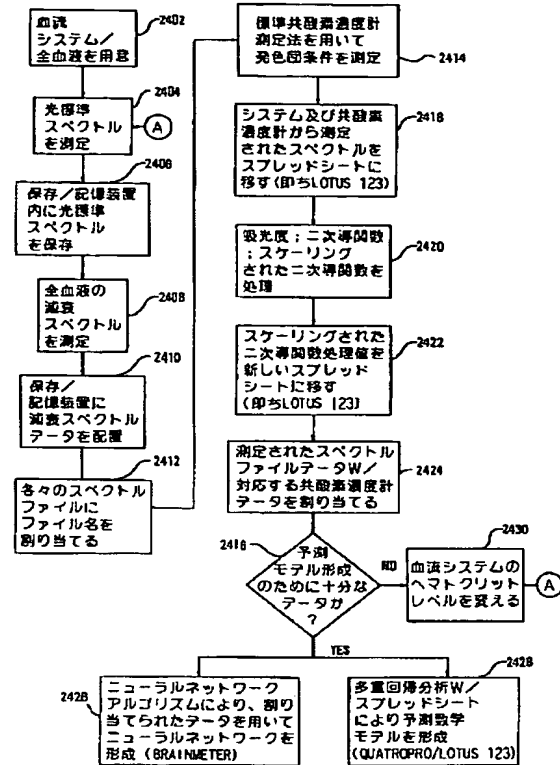
(23)

特開平10-85204

【図26】



【図27】



フロントページの続き

(72)発明者 ギャレン ディー. ホーク
 アメリカ合衆国, ミネソタ 55350, ハッ
 チンソン, ジェファースン ストリート
 サウス 1399

(72)発明者 マーク エス. ルーワンドウスキー
 アメリカ合衆国, ミネソタ 55350, ハッ
 チンソン, ウエストウッド ロード 1357

(72)発明者 ディーン イー. マイヤーズ
 アメリカ合衆国, ミネソタ 55385, スチ
 ュワート, ルーラル ルート 2, ボック
 ス 153

(72)発明者 ジョセフ ピー. オートナー
 アメリカ合衆国, ミネソタ 55350, ハッ
 チンソン, コネチカット ストリート
 385

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.